



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 41 42 366 A 1

(21) Aktenzeichen: P 41 42 366.6
(22) Anmeldetag: 20. 12. 91
(43) Offenlegungstag: 24. 6. 93

(51) Int. Cl. 5:
C 07 D 235/08

C 07 D 235/20
C 07 D 233/68
C 07 D 471/04
C 07 D 215/233
C 07 D 241/44
C 07 D 403/14
C 07 D 403/04
C 07 D 403/12
C 07 D 417/04
A 61 K 31/47
A 61 K 31/415

// (C07D 471/04,221:00) C07D 235:00,401/12,257/04,239/28,213/24,279/02,275/02,521/00 (A61K 31/47,31:415)
A61K 31:66,31:44, 31:505

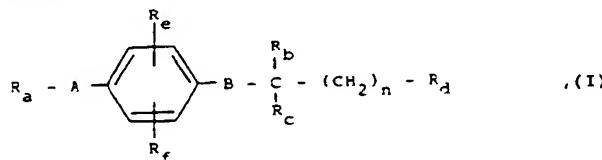
(71) Anmelder:
Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, DE

(61) Zusatz zu: P 41 23 341.7

(72) Erfinder:
Ries, Uwe, Dipl.-Chem. Dr.; Narr, Berthold,
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Hauel, Norbert,
Dr., 7951 Eberhardzell, DE; Wienen, Wolfgang,
Dipl.-Chem. Dr., 7951 Äpfingen, DE; Meel, Jacques
van, Dr., 7951 Mittelbiberach, DE; Entzeroth,
Michael, Dipl.-Chem. Dr., 795 Warthausen, DE

(54) Phenylalkylderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

(57) Die Erfindung betrifft Phenylalkylderivate der allgemeinen
Formel



in der
R_a bis R_d, A, B und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren
Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere
und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.
Die neuen Verbindungen stellen insbesondere Angiotensin-
Antagonisten dar.

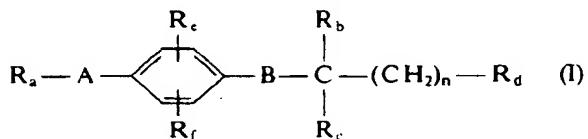
DE 41 42 366 A 1

DE 41 42 366 A 1

DE 41 42 366 A1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel



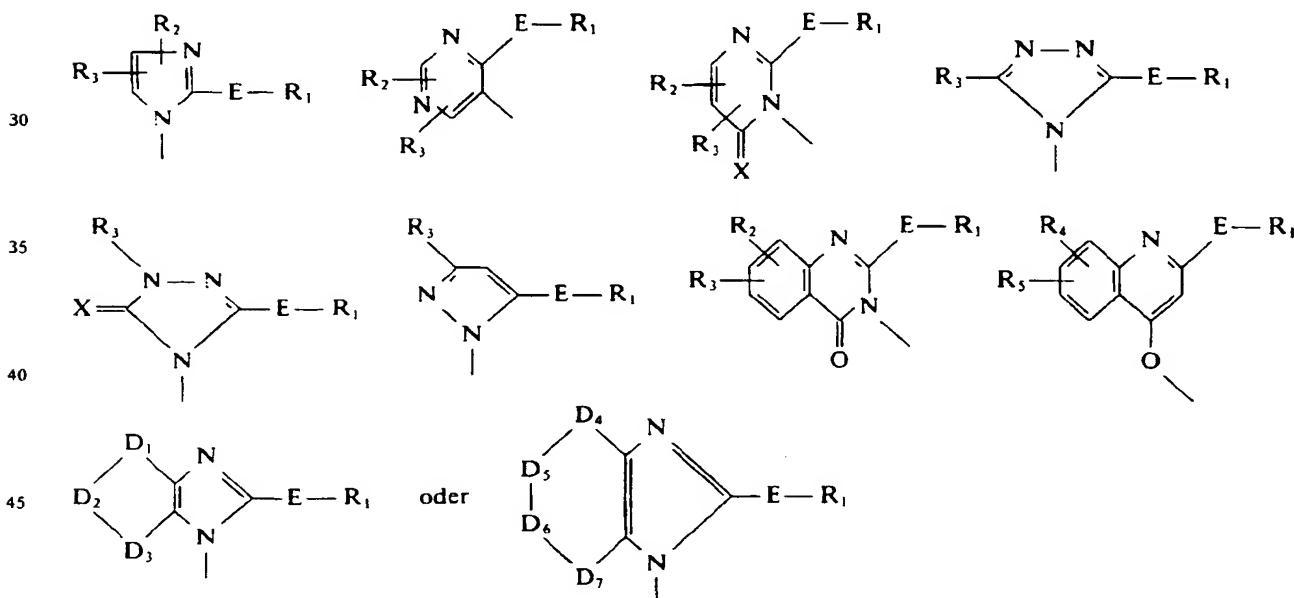
und die Verbindung 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]imidazo[4,5-b]pyridin, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere sowie deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet n die Zahl 0 oder 1.

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe.

B ein Sauerstoffatom, eine Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Sulfenyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe, eine Alkylidengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,1-Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe oder durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe.

R_a ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Phenylalkylsulfonyloxygruppe oder eine Gruppe der Formel



in denen

einer der Reste D₁, D₂ oder D₃ eine Methylen- oder Iminogruppe und die verbleibenden Reste der Reste D₁ bis D₃ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann und eine der Methingruppen durch den Rest R₅ und gegebenenfalls eine weitere der Methingruppen durch den Rest R₄ substituiert sein kann.

null, einer oder zwei der Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R₄ und eine weitere Methingruppe durch den Rest R₅ substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Cycloalkylgruppe, durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Allyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe substituierte Iminogruppe,
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, das einzeln oder als Teil einer Alkyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe

R_1 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkinylgruppe mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schweigefestatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenyl- oder Phenylalkylgruppe substituierte Iminogruppe.

verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten gesättigten und ungesättigten Alkylteile jeweils durch eine Cycloalkylgruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder α,α -Difluoroethangruppe substituiert werden.

iert sein können, eine Perfluoroalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe, die durch eine Trifluoromethylgruppe oder eine Alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann,
 R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyano- oder Nitrogruppe,
 R₃ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch Fluoratome substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Imidazol-1-yl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Phthalimido-, R₆COO-, R₇S-, R₇SO-, R₇SO₂, R₇CO-, R₇NHCOO-, R₇NHCO-, R₇NHCONR₇, R₈CONR₇ oder R₈SO₂NR₇-Gruppe substituiert ist, wobei
 die Triazolylgruppe zusätzlich mit einer Acetoxy- oder Alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann und R₆ eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Adamantyl-, Naphthyl-, Naphthylmethyl- oder Naphthylethylgruppe,
 R₇ ein Wasserstoffatom und die für R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,
 R₈ die für R₇ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, R₇O- oder (R₇)₂N-Gruppe darstellen,
 R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Cycloalkylgruppe, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und
 R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylteile jeweils durch eine Heteroaryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Piperidinocarbonyl-, Morphinocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl-, Tetrazol-5-yl-aminocarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Heteroarylaminosulfonyl- oder Alkylcarbonylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können,
 eine Alkoxygruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position durch eine Imidazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, oder eine Phenylalkoxygruppe,
 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,
 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Acylamino-gruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylenamino-gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-gruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylen-gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
 eine Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureimino- oder Bicycloalken-2,3-dicarbonsäureiminogruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalkenteil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
 eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des

gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten an kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann,

5 einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,

10 eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann, oder eine $R_{11} - NR_{10} - CO - NR_9$ -Gruppe, in der

15 R_9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkylgruppe,

20 R_{10} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

R_{11} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R_9 , R_{10} oder R_{11} auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder

25 R_{10} und R_{11} zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinoligruppe oder

30 R_9 und R_{11} zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,

R_b eine Cyano-, Carboxy-, Trifluormethylcarbonylamino-, Trifluormethylcarbonylaminomethyl-, Trifluormethylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylaminomethyl-, Alkylsulfonylamino-, Alkylsulfonylaminomethyl-, Arylsulfonylamino-, Arylsulfonylaminomethyl-, Aralkylsulfonylamino-, Aralkylsulfonylaminomethyl-, Arylsulfonylamino-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, Sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-,

35 Aralkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylaminosulfonyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonyl-, Arylcarbonylaminosulfonyl-, Sulfomethyl-, Aminosulfonylmethyl-, Alkylaminosulfonylmethyl-, Aralkylaminosulfonylaminomethyl-, Arylaminosulfonylmethyl-, Alkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Arylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Phosphino-, O-Alkyl-phosphino-, O-Aralkyl-phosphino-, O-Arylphosphino-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O-Aralkylphosphono-, O-Aryl-phosphono-, O,O-Dialkylphosphono-, Phosphono-methyl-, O-Alkyl-phosphono-methyl-, O-Aralkyl-phosphono-methyl-, O-Aryl-phosphono-methyl-, O,O-Dialkylphosphonomethyl-, Phosphato-, O-Alkyl-phosphato-, O-Aralkyl-phosphato-, O-Arylphosphato- oder O,O-Dialkoxy-phosphorylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenylalkyl- oder Triphenylmethylgruppe substituierte 1H-Tetrazolyl-, 1H-Tetrazolylalkyl-, 1H-Tetrazolylaminocarbonyl- oder Triazolylgruppe, eine Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluoralkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxycarbonylgruppe, eine Pivaloyloxymethoxycarbonyl-, Phthalidylmethoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyloxyethoxycarbonyl-, Methoxymethoxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonylmethoxycarbonyl- oder (1,3-Dioxa-2-oxo-4-methyl-cyclopenten-5-yl)-methoxycarbonylgruppe;

40 45 R_c ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe,

R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, eine Biphenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,

50 R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn

55 R_s eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylamino-gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino gruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthalimino gruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituierten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,

60 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

65 eine Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureiminogruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalkanteil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel-

DE 41 42 366 A1

oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten an kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder

5

einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylen gruppe substituierte Imidazolidindiongruppe.

10

eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann, oder

15

eine $R_{11}-NR_{10}-CO-NR_9$ -Gruppe, in der R_9 , R_{10} und R_{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellt, auch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen, insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen R_a bis R_t , A, B und n mit der Maßgabe wie vorstehend erwähnt definiert sind, daß

20

D_4 bis D_7 mit den zusätzlichen Maßgaben (a) bis (j) Methingruppen darstellen oder D_7 ein Stickstoffatom und die Reste D_4 , D_5 und D_6 mit den zusätzlichen Maßgaben (a) bis (g) und (k) bis (m) oder (a) bis (g) und (n) bis (p) Methingruppen darstellen oder einer der Reste D_4 , D_5 oder D_6 ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste der Reste D_4 bis D_6 sowie D_7 Methingruppen darstellen oder

25

zwei der Reste D_4 bis D_7 Stickstoffatome und die verbleibenden Reste der Reste D_4 bis D_7 Methingruppen darstellen,

30

mit den zusätzlichen Maßgaben, daß entweder

35

- (a) n die Zahl 1 darstellt oder
- (b) E mit Ausnahme der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung die für E vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (c) A mit Ausnahme der Methylengruppe die für A eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (d) B mit Ausnahme des Sauerstoffatoms die für B vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (e) R_b mit Ausnahme der Carboxylgruppe die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (f) R_c mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_c vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (g) R_d mit Ausnahme der Phenylgruppe die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (h) R_1 mit Ausnahme der n-Butylgruppe die für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (i) R_4 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 7 die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (j) R_5 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder, daß,
- (k) R_1 mit Ausnahme der Ethylgruppe die für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (l) R_4 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 7 die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (m) R_5 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 5 die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (n) R_1 mit Ausnahme der n-Propylgruppe für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (o) R_4 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
- (p) R_5 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und

40

45

50

55

60

65

die übrigen Reste die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei zusätzlich eine bei den vorstehend erwähnten Definitionen der Reste D_4 bis D_7 erwähnte Methingruppe durch den Rest R_4 und eine weitere bei den vorstehend erwähnten Definitionen der Reste D_4 bis D_7 erwähnte Methingruppe durch den Rest R_5 substituiert sein kann,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkylteile jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie

65

unter "eine Arylgruppe" eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Al-

kanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei der Alkynteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Naphthylgruppe und unter "eine Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Tri-fluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu verstehen ist.

Die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_a ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Phenylalkylsulfonyloxygruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte dar und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, da diese Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen vorstehend erwähnten Phenylalkylderivate, wobei die entsprechenden O-substituierten Phosphono- oder Phosphato-Verbindungen sowie die entsprechenden Cyano-, Alkoxy carbonyl- oder Triphenylmethylverbindungen zugleich auch wertvolle Zwischenprodukte darstellen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit neue Arzneimittel, welche eine der oben erwähnten pharmakologisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ein entsprechendes physiologisch verträgliches Additionssalz enthalten und insbesondere zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenerkrankungen geeignet sind.

Für die bei der Definition durch die Reste D_4 , D_5 , D_6 und D_7 eingangs erwähnten heteroaromatischen Reste kommt die Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino- oder Pyridazinogruppe, welche im Kohlenstoffgerüst durch die Reste R_4 und R_5 substituiert sein können, in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

- (i) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (ii) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und
- (iii) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

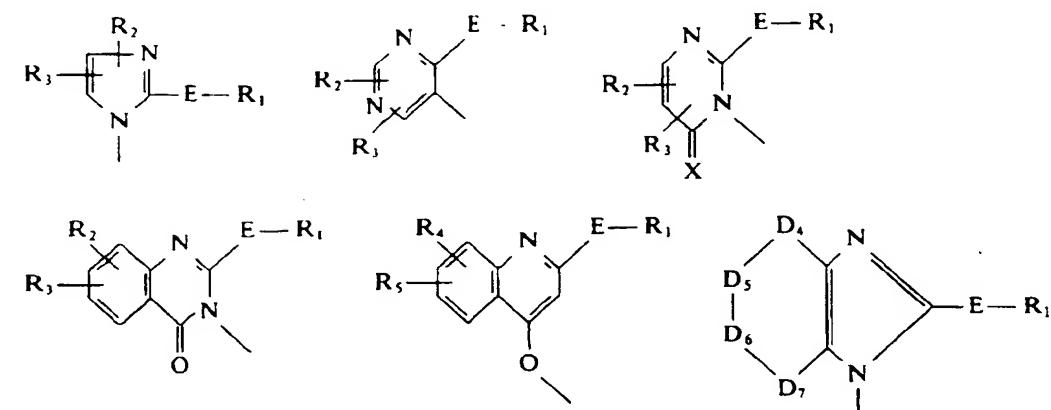
diejenigen, in denen

n die Zahl 0 oder 1.

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe oder durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,

R_a eine Gruppe der Formel



in denen

null, einer oder zwei der Reste D_4 , D_5 , D_6 oder D_7 ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D_4 , D_5 , D_6 oder D_7 jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R_4 und eine weitere Methingruppe durch den Rest R_5 substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten gesättigten und ungesättigten Alkylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy- oder Aminogruppe substituiert sein können, oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

5

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch Fluoratome substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine R₆COO-, R₇S-, R₇SO-, R₇SO₂-, R₇CO-, R₇NHCOO-, R₇NHCO-, R₇NHCONR₇-, R₈CONR₇- oder R₈SO₂NR₇-Gruppe substituiert ist, wobei

10

R₆ eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenylethylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom und die für R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

15

R₈ die für R₇, vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, darstellen.

R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aloxycarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und

10

R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

20

eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylteile jeweils durch eine Heteroaryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, Aloxycarbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-gruppe mono- oder disubstituiert sein können eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,

25

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Aloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

30

eine Phthalimino- oder Homophthalimino Gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino Gruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen oder Dialkyl-methylen Gruppe ersetzt sowie eine Methylen Gruppe in einer Homophthalimino Gruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,

35

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen- Gruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylen Gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

40

einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten an kondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylamino-, Cyano-, Carboxy-, Aloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Tri-fluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder

45

eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der

60

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkylgruppe,

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

55

R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

65

R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatomen eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinoligruppe oder

R₉ und R₁₁ zusammen eine Alkylenegruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatmen darstellen,

R_b eine Cyano-, Carboxy-, Arylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, Sulfo-, Alkylcarbonyla-

minosulfonyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonyl-, Arylcarbonylaminosulfonyl-,
 Alkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Arylcarbonylaminosulfonylmethyl-,
 Phosphino-, O-Alkyl-phosphino-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O-Dialkylphosphono-, Phosphono-me-
 thyl-, O-Alkyl-phosphono-methyl-, O,O-Dialkylphosphono-methyl-, Phosphato- oder O-Alkyl-phosphatogruppe,
 5 eine gegebenenfalls durch eine Phenylalkyl- oder Triphenylmethylgruppe substituierte 1H-Tetrazolyl- oder
 1H-Tetrazolylalkylgruppe, eine Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluoralkylsulfonylaminocarbonylgruppe
 mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlen-
 stoffatomen oder eine Aralkoxycarbonylgruppe,
 R_c ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Benzyl-, Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe und
 10 R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder ver-
 zweigte Alkenyl-, oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylal-
 kylgruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen
 mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, eine Biphenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,
 R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn,
 15 R_g eine Phthalimino- oder Homophthalimino gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino gruppe
 durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylen gruppe ersetzt sowie eine Methylen gruppe in
 einer Homophthalimino gruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die
 vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die
 20 Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-
 gruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylen gruppe durch eine
 Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring,
 der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel-
 25 oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen
 Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen
 heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder
 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-,
 n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine
 30 Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des
 gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder
 zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankon-
 densierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder
 35 Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoy-
 lamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-,
 Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubsti-
 tuiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein
 können und gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6
 40 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
 eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der R₉ bis R₁₁ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 auch Chlor- oder Bromatome, Methyl- oder Methoxygruppen bedeuten,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
 die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkyl-
 teile jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie
 45 unter "eine Arylgruppe" eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-,
 Alkyl-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei der
 Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Naphthylgruppe und
 unter "eine Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff-
 50 oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Imino-
 gruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3
 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-
 atom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu
 verstehen ist,
 deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze.
 55 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

- (i) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (ii) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und
- (iii) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

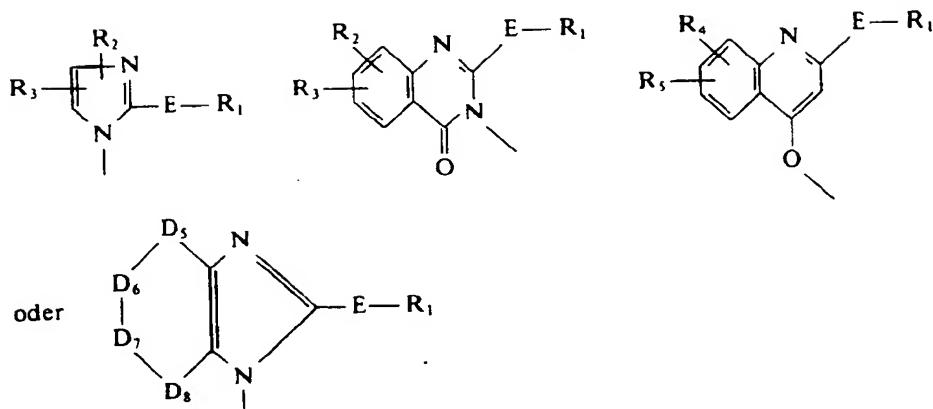
60 diejenigen, in denen
 n die Zahl 0,

A eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylidengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Imino-, Methylimino- oder Acetyl iminogruppe,

R_a eine Gruppe der Formel

DE 41 42 366 A1



in denen

null, einer oder zwei der Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R₄ und eine weitere Methingruppe durch den Rest R₅ substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R₃ eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

eine Amino- oder Nitrogruppe,

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Acyaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Benzolsulfonylgruppe darstellt, wobei der vorstehend erwähnte Phenylkern durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine Phthalimino-, Homophthalimino- oder Isoindolin-1-on-yl-gruppe,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe oder

eine R₁₁—NR₁₀—CO—NR₉-Gruppe, in der

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe,

R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

R₉ und R₁₁ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

R_b eine Carboxy-, 1H-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphono- oder Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Phenylgruppe,

R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl-, Biphenyl-, Methoxyphenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl- oder Naphthylgruppe,

R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn

R₅ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine R₁₁—NR₁₀—CO—NR₉-Gruppe, in der R₉ bis R₁₁ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

auch Methoxygruppen, Chlor- oder Bromatome bedeuten, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

R_a—H (II)

in der R_a wie eingangs definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

10

15

20

25

30

35

40

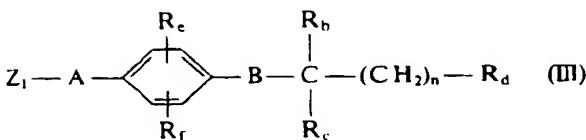
45

50

55

60

65



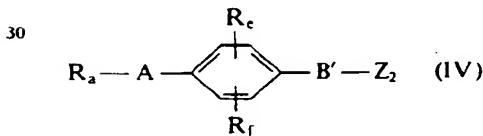
in der A, B, n und R_c bis R_f wie eingangs definiert sind und Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt, und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

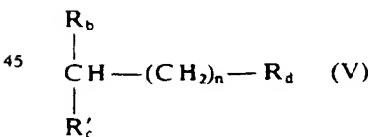
Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch möglicher Regio-Isomeren, welches gewünschtenfalls anschließend, vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid, in die entsprechenden Isomeren aufgetrennt wird.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



35 in der
 R_a, R_e, R_f und A wie eingangs definiert sind,
 B' eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine
 40 substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxy-
 gruppe, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



50 R_b, R_d und n wie eingangs definiert sind und
 R'_c eine Alkoxy carbonylgruppe darstellt, erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse und/oder Decarboxylierung.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

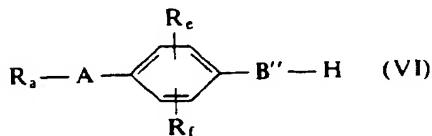
Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

65 Die anschließende Decarboxylierung wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 50°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 60°C und der Siedetemperatur

des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



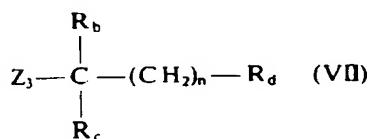
10

in der

R_a , R_e , R_f und A wie eingangs definiert sind und

B'' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



20

in der

R_b bis R_d und n wie eingangs definiert sind und

Z_3 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet, und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

25

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumacetat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

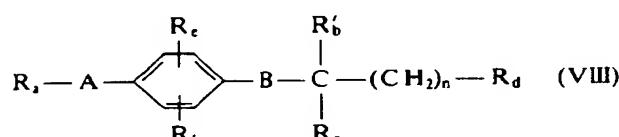
30

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerverweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

35

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe darstellt:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel

40



45

in der

R_a , R_c bis R_f , A , B und n wie eingangs definiert sind und

R_b' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppen darstellt.

50

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe oder die Tetrazolylgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe, Ester mit tertären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, mittels Thermolyse in eine Carboxygruppe und Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe übergeführt werden.

55

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

60

65

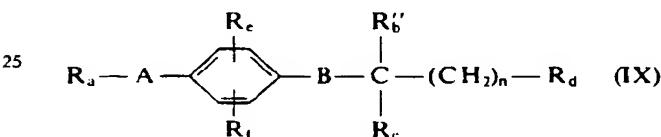
DE 41 42 366 A1

Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z. B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

5 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

10 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators sowie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C., z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe, eine Vinylidengruppe zur entsprechenden Alkylidengruppe oder eine Zimtsäuregruppe zur entsprechenden Phenyl-propionsäuregruppe, mitreduziert oder durch Wasserstoffatome, z. B. ein Halogenatom durch ein Wasserstoffatom, ersetzt werden.

15 e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt: Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel

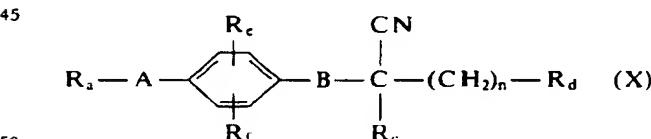


25 in der
 R_a, R_c bis R_f , A, B und n wie eingangs definiert sind und
 R_b'' eine in 1- oder 2-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt.

30 Als Schutzrest kommt beispielsweise die Triphenylmethyl-, Tributylzinn- oder Triphenylzinngruppe in Betracht.

35 Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Halogenwasserstoffes, vorzugsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoff, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder alkoholischem Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Methanol, Methanol/Ammoniak, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, oder auch, falls die Umsetzung in Gegenwart von alkoholischem Ammoniak durchgeführt wird, bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 100 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 140°C.

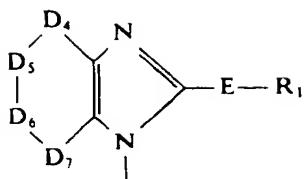
40 f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der R_a, R_c bis R_f , A, B und n wie eingangs definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen.

55 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 125°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise entweder die Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliazid, z. B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt oder das im Reaktionsgemisch bei der Umsetzung mit einem Salz der Stickstoffwassersäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, welche außerdem zweckmäßigerweise im Reaktionsgemisch durch Umsetzung von Aluminiumchlorid oder Tributylzinnchlorid mit einem Alkaliazid wie Natriumazid hergestellt werden, erhaltene Tetrazolidsalz anschließend durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freigesetzt.

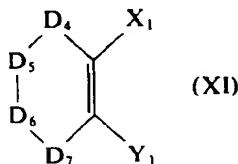
60 g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Gruppe der Formel



5

darstellt:
Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

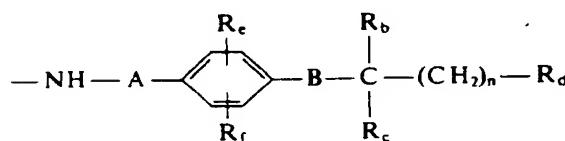
10



15

in der
D₁ bis D₇, wie eingangs definiert sind,
einer der Reste X₁ oder Y₁, eine Gruppe der allgemeinen Formel

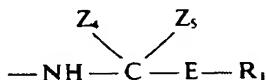
20



25

30

und der andere der Reste X₁ oder Y₁, eine Gruppe der allgemeinen Formel



35

darstellen, wobei

R₁, A, B, E, n und R_b bis R_f wie eingangs definiert sind,
Z₄ und Z₅, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
Z₄ und Z₅, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylenthioigruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

40

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel XI verwendeten Acylierungsmittels, z. B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

45

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel XI im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-aminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R_a-E-COOH oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung hergestellt wird. Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

50

Die anschließende Reduktion des erhaltenen N-Oxids der Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthan, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

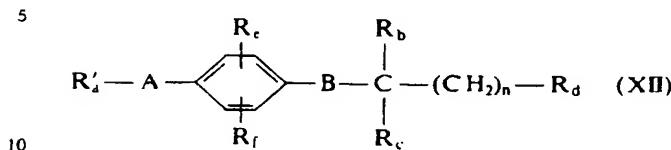
55

60

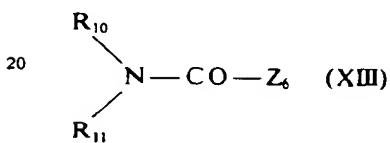
65

DE 41 42 366 A1

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine R₁₁—NR₁₀—CO—NR₉-Gruppe darstellt:
Umsetzung einer Verbindung der Formel



in der
R_b bis R_f, A, B und n wie eingangs definiert sind und
15 R_{a'} einen der für R_a eingangs erwähnten Reste darstellt, in dem R₅ eine Aminogruppe, eine Alkylaminogruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, mit einer Verbindung der Formel

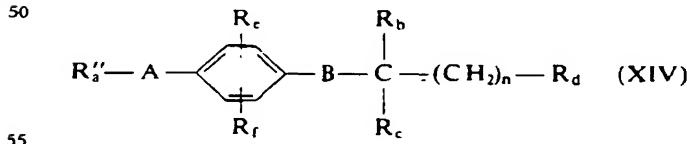


in der
R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,
R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
einer der Reste R₁₀ oder R₁₁ auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder
30 R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe und
Z₆ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Chlor- oder Bromatom oder auch, wenn einer der Reste R₁₀ oder R₁₁ ein Wasserstoffatom darstellt,
Z₆ zusammen mit R₁₀ oder R₁₁ eine Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen.

35 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenchlorid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Triethylamin oder Pyridin zweckmäßig-
gerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C,
durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine gegebenenfalls am Stickstoff-
40 atom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-,
Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl oder Biphenylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine
Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoff-
atomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkan-
45 sulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt,
wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine
Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein
können, darstellt:

Acylierung einer Verbindung der Formel



in der
R_b bis R_f, A, B und n wie eingangs definiert sind und
R_{a''} einen der für R_a eingangs erwähnten Reste darstellt, in dem R₅ eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe
60 mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder
Biphenylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel



65 in der
U eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und
R₁₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine
Phenyl-, Phenylalkyl-, Naphthyl- oder Cycloalkylgruppe oder auch, wenn U eine Carbonylgruppe darstellt, ein

DE 41 42 366 A1

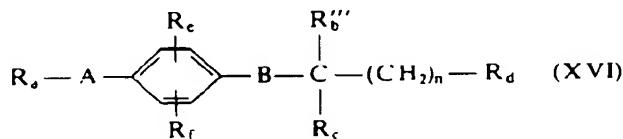
Wasserstoffatomen bedeuten, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten wie deren Säurehalogenide, Säureestern oder Säureanhydriden.

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der Formel XV kommen beispielsweise deren Ester wie der Methyl-, Ethyl- oder Benzylester, deren Thiocester wie der Methylthio- oder Ethylthioester, deren Halogenide wie das Säurechlorid, deren Anhydride oder Imidazolide in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden wie Essigsäureanhydrid, mit deren Estern wie Essigsäureäthylester, mit deren Halogeniden wie Acetylchlorid oder Methansulfonylchlorid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Phosphono- oder O-Alkylphosphonogruppe darstellt:

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, R_a, R_c bis R_f und n wie eingangs definiert sind und

R_b'' eine O-Alkyl- oder O,O-Dialkyl-phosphonogruppe darstellt, in welcher der Alkylteil jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol oder Isopropanol zur Herstellung einer entsprechenden O-Alkylphosphonoverbindung der allgemeinen Formel I in Gegenwart einer Base wie Kaliumhydroxid oder Kaliummethylethylat oder zur Herstellung einer entsprechenden Phosphonoverbindung der allgemeinen Formel I in Gegenwart einer Säure wie Bromwasserstoffsäure bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Eine Phosphonoverbindung der allgemeinen Formel I wird besonders vorteilhaft durch Umsetzung einer entsprechenden O-Alkyl- oder O,O-Dialkylverbindung der allgemeinen Formel XVI mit Brom-/Trimethylchlorsilan in Acetonitril und anschließende Hydrolyse mittels Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ oder R₅ eine Nitrogruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ und R₅ eine Aminogruppe darstellt, übergeführt werden oder

erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Iminogruppe darstellt, so kann diese mittels Alkanoylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe darstellt, oder

erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Iminogruppe darstellt, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe darstellt.

Die nachträgliche Reduktion der Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators mit Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 40°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkanoylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden wie Essigsäureanhydrid, mit deren Estern wie Essigsäureäthylester, mit deren Halogeniden wie Acetylchlorid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-t-Butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, mit einem Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Ethyljodid, Isopropylbromid,

DE 41 42 366 A1

Dimethylsulfat, Diethylsulfat oder p-Toluolsulfonsäuremethylester vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktiven Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid getrennt werden.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Mal einsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.

So werden beispielsweise substituierte Pyrimidine der allgemeinen Formel II in der EP-A 04 24 317, substituierte Pyrimidinone in der EP-A 04 07 342 und EP-A 04 19 048, substituierte Triazole in der EP-A 04 09 332, substituierte Triazolinone, Triazolthione und Triazolimine in der EP-A 04 12 594, substituierte Pyrazole in der EP-A 04 11 507, substituierte Chinazolinone in der EP-A 04 11 766, substituierte Chinoline in der EP-A 04 12 848, fünfgliedrige kondensierte Imidazoderivate in der EP-A 04 07 102, Benzimidazole in der EP-A 03 92 317, Imidazopyridine und Purine in der EP-A 04 00 974 und EP-A 03 99 731 und substituierte Imidazole in der EP-A 02 53 310 beschrieben.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Alkohols mit Halogenwasserstoff, mit Tetrabrommethan/Triphenylphosfin oder mit einem entsprechenden Sulfonsäurehalogenid.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, IX, X, XII, XIV und XVI erhält man durch Alkylierung einer entsprechenden Verbindung mit einer zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III analogen Verbindung.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Additionssalze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie stellen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, her.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol,
B = 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol,
C = 2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol,
D = 2-Methyl-4-[4'-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin,
E = 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-chinazolin-4-on-semihydrat,
F = 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol,
G = 2-n-Butyl-6-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]-benzimidazol,
H = 2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-3-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und
I = 2-n-Butyl-1-[4-[(α -(α -ethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]-benzimidazol

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Methodenbeschreibung Angiotensin II-Rezeptorbindung

Das Gewebe (Rattenlunge) wird in Tris-Puffer (50 mMol Tris, 150 mMol NaCl, 5 mMol EDTA, pH 7,40) homogenisiert und zweimal je 20 Min. bei 20 000 x g zentrifugiert. Das endgültige Pellet wird in Inkubations-

DE 41 42 366 A1

Puffer (50 mMol Tris, 5 mMol MgCl₂, 0,2% BSA, pH 7,40) 1 : 75, bezogen auf das Feuchtgewicht des Gewebes, resuspendiert. Je 0,1 ml Homogenat wird für 60 Min. bei 37°C mit 50 pM [125I]-Angiotensin II (NEN, Dreieich, FRG) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch Glasfiber-Filtermatten beendet. Die Filter werden je 4 ml eiskaltem Puffer (25 mMol Tris, 2,5 mMol MgCl₂, 0,1% BSA, pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem Gamma-Counter ermittelt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der entsprechende IC₅₀-Wert ermittelt.

Die Substanzen A bis I zeigen in dem beschriebenen Test folgende IC₅₀-Werte:

Substanz	IC ₅₀ [nM]	
A	76	10
B	8	
C	4	
D	2000	
E	2000	15
F	12	
G	830	
H	27	
I	560	20

Des weiteren konnten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 30 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen, z. B. keine negativ inotrope Wirkung und keine Herzrhythmusstörungen, beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Additionssalze zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogressionen nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenerkrankungen.

Weiterhin eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Additionssalze zur Behandlung pulmonarer Erkrankungen, z. B. von Lungenödemen und der chronischen Bronchitis, zur Prävention von arterieller Re-Stenosis, nach Angioplastie, von Verdickungen der Gefäßwand nach Gefäßoperationen, der Arteriosklerose und der diabetischen Angiopathie. Auf Grund der Beeinflussung der Acetylcholin- und Dopamin-Freisetzung durch Angiotensin im Gehirn eignen sich die neuen Angiotensin-Antagonisten auch zur Behandlung zentralnervöser Störungen, z. B. von Depressionen, der Alzheimer'schen Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Bulimie, sowie von Störungen kognitiver Funktionen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 70 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils ein- bis dreimal täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z. B. Blutdrucksenker, Diuretika und/oder Kalzium-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Bendroflu-methiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Benzthiazid, Cyclothiazid, Ethacrinsäure, Furosemid, Metoprolol, Prazosin, Atenolol, Propranolol, (Di)hydralazin-hydrochlorid, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 15 bis 200 mg Hydrochlorthiazid, 125 bis 2000 mg Chlorthiazid, 15 bis 200 mg Ethacrinsäure, 5 bis 80 mg Furosemid, 20 bis 480 mg Propranolol, 5 bis 60 mg Felodipin, 5 bis 60 mg Nifedipin oder 5 bis 60 mg Nitrendipin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid

a) 2-Brom-phenylessigsäureethylester

43,0 g (0,2 Mol) DL-2-Brom-phenylessigsäure werden in 400 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Röhren gelöst. Bei 5–10°C werden unter Eiskühlung 11,8 g (0,2 Mol) Thionylchlorid langsam zugetropft. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird vom Solvens abdestilliert und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach Extraktion mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und mit gesättigter Kochsalzlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

DE 41 42 366 A1

Ausbeute: 41,85 g (86% der Theorie),

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Petrolether = 1 : 19)

b) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylalkohol

5 41,8 g (0,172 Mol) 2-Brom-phenylessigsäureethylester und 21,3 g (0,172 Mol) 4-Hydroxybenzylalkohol werden in 850 ml Aceton gelöst und mit 24,8 g (0,18 Mol) Kaliumcarbonat und 5,0 g (0,03 Mol) Kaliumjodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 60 Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden die anorganischen Salze abfiltriert, und der Rückstand wird mit heißem Aceton gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063 – 0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Petrolether, danach Gemische von Petrolether und Essigester mit steigender Polarität (9 : 1, 8 : 2 und 7 : 3) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 30,65 g (62,5% der Theorie).

10 R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Petrolether = 3 : 7)

c) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid

15 28,6 g (0,1 Mol) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylalkohol werden in 300 ml Dichlormethan gelöst und mit 31,6 g (0,12 Mol) Triphenylphosphin versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 40,0 g (0,12 Mol) Tetrabromkohlenstoff in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäure (Korngröße: 0,063 – 0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Petrolether, danach Gemische von Petrolether und Essigester mit steigender Polarität (9 : 1 und 8 : 2) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeengt.

20 Ausbeute: 20,45 g (59% der Theorie),

Öl, R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Petrolether = 1 : 4)

C₁₇H₁₆BrO₃ (349,24)

Ber.: C 58,20 H 4,95 Br 22,80

Gef.: C 58,23 H 4,84 Br 23,12

Beispiel 1

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

35 Zu einer Lösung von 220 mg Kalium-tert.butylat in 30 ml Dimethylsulfoxid werden 350 mg (2,0 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-benzimidazol (hergestellt analog Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, Part 1, 6 – 12) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 700 mg (2,0 mMol) 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid in 5 ml Dimethylsulfoxid zugetropft. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in Eiswasser eingerührt und 3 x mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063 – 0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Methylenchlorid, danach Gemische von Methylenchlorid und Ethanol mit steigender Polarität (50 : 1 und 25 : 1) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeengt.

40 Ausbeute: 500 mg (55% der Theorie),

Öl, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol

50 500 mg (1,1 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml 1 N-Natronlauge versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung eingeengt und in Wasser aufgenommen. Durch Zusatz von Eisessig wird die Lösung angesäuert. Der dabei anfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird in Methylenchlorid aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063 – 0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel ein Gemisch von Methylenchlorid und Methanol (19 : 1) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird mit Hexan/Ether verrieben und abgesaugt.

55 Ausbeute: 60 mg (13% der Theorie),

Schmelzpunkt: amorph

C₂₆H₂₆N₂O₃ (414,51)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 415

Beispiel 2

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-propionylamino-benzimidazol-hydrochlorid

DE 41 42 366 A1

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-nitro-benzimidazol und
2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5-nitro-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-5-nitro-benzimidazol (hergestellt analog Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, Part 1, 6–12) und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzylbromid.

Ausbeute: 70,5% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Laufmittel: Methylchlorid/Ethanol = 50 : 1)

5

b) 2-n-Butyl-6-amino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol

10

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5/6-nitro-benzimidazol in Gegenwart von Raney-Nickel in Ethanol bei 50°C unter 5 bar Wasserstoffdruck und anschließender chromatographischer Abtrennung des 5-Amino-2-n-butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzyl]-benzimidazols.

Ausbeute: 21,8% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Methylchlorid/Ethanol = 7 : 2 : 1)

15

c) 2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol

20

Hergestellt aus 2-n-Butyl-6-amino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol und Propionylchlorid/Pyridin.

Ausbeute: 70,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 207 – 209°C

d) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-propionylamino-benzimidazol-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 4'-(2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 43,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 93°C

30

C₂₉H₃₁N₃O₄ × HCl (522,67)

Ber.: C 66,50 H 6,12 N 8,08

Gef.: C 66,73 H 6,34 N 7,81

Beispiel 3

35

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethyl-aminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carbethoxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol und 2 N Natronlauge in Ethanol.

40

Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: 183 – 185°C

C₂₉H₃₂N₄O₄ (500,60)

Ber.: C 69,59 H 6,44 N 11,19

Gef.: C 69,54 H 6,43 N 10,66

45

Beispiel 4

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol-hydrochlorid

50

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-amino-benzimidazol und Cyclohexylisocyanat/Triethylamin in Tetrahydrofuran.

55

Ausbeute: 65,4% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Laufmittel: Methylchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

60

Ausbeute: 40,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 184°C

C₃₃H₃₈N₄O₄ × HCl (591,17)

Ber.: C 67,00 H 6,60 N 9,45

Gef.: C 67,15 H 6,71 N 9,30

65

DE 41 42 366 A1

Beispiel 5

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-5-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol-hydrochlorid

5 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 46,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: sintert ab 196°C
C₃₃H₃₈N₄O₄ × HCl (591,17)
10 Ber.: C 67,00 H 6,60 N 9,45
Gef.: C 67,22 H 6,74 N 9,49

Beispiel 6

15 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol
Ausbeute: 8,8% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 260 – 262°C
C₃₀H₃₂N₄O₄ (512,61)
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 513

Beispiel 7

25 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 80,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 124 – 126°C
C₃₇H₃₈N₄O₄ (602,74)
Ber.: C 73,73 H 6,35 N 9,30
35 Gef.: C 63,47 H 6,50 N 9,05

Beispiel 8

40 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol

a) 40 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzylbromid und anschließender chromatographischer Abtrennung des 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzyl]-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazols.
Ausbeute: 50,0% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Laufmittel: Methyläthylketon/Xylol = 1 : 1)

b) 50 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclo-hexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

55 Ausbeute: 93,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 168 – 169°C
C₃₄H₄₀N₄O₄ (568,72)
Ber.: C 71,81 H 7,09 N 9,85
Gef.: C 71,78 H 7,02 N 9,71

60

Beispiel 9

2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-3-[4-[(α -carboxy)-benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

65 a) 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-imidazo[4,5-b]pyridin

2,62 g (15 mMol) 2-n-Propyl-5-amino-imidazo[4,5-b]pyridin werden in 100 ml absolutem Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 3,16 g (20 mMol) Isobuttersäurechlorid versetzt. Anschließend

DE 41 42 366 A1

wird bei -5°C eine Lösung von 3,03 g (30 mMol) Triethylamin in 5 ml Methylenechlorid zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml 2 N Salzsäure versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Danach wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wäßrige Phase wird 3 x mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird in Methylenechlorid aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063 – 0,2 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel anfangs Methylenechlorid, später Gemische von Methylenechlorid und Ethanol mit steigender Polarität (25 : 1 und 19 : 1) verwendet werden. Die einheitlichen Fraktionen werden eingeengt, der Rückstand wird mit Petrolether/Ether = 1 : 1 verrieben und abgesaugt.

5

Ausbeute: 2,05 g (56% der Theorie).

10

Schmelzpunkt: 206°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (246,30)

Ber.: C 63,39 H 7,37 N 22,75

Gef.: C 63,64 H 7,57 N 22,98

15

(b) 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Propyl-5-(2-methylpropionylamino)imidazo[4,5-b]pyridin und 4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid.

20

Ausbeute: 33,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: $100 - 101^{\circ}\text{C}$

c) 2-n-Propyl-5-(2-methyl-propionylamino)-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(2-methylpropionylamino)-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1 N Natronlauge in Ethanol.

25

Ausbeute: 52,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 134°C

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (486,58)

Ber.: C 69,12 H 6,21 N 11,51

30

Gef.: C 69,03 H 6,11 N 11,36

Beispiel 10

2-n-Butyl-5-valeroylamino-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat

35

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Buyl-5-valeroyl-amino-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 57,0% der Theorie,

40

Schmelzpunkt: sinternt ab 96°C

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (532,65)

Ber.: C 68,82 H 6,74 N 10,70

Gef.: C 68,99 H 6,67 N 10,58

Beispiel 11

45

2-n-Propyl-5-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-7-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1 N Natronlauge in Ethanol.

50

Ausbeute: 41,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: $242 - 244^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ (545,65)

Ber.: C 72,64 H 5,73 N 12,83

Gef.: C 72,51 H 5,75 N 12,97

55

Beispiel 12

2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

60

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 41,0% der Theorie,

65

Schmelzpunkt: amorph

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ (544,66)

Ber.: C 74,98 H 5,92 N 10,28

Gef.: C 74,55 H 6,06 N 10,08

Massenspektrum: $(\text{M} + \text{H})^+ = 545$

DE 41 42 366 A1

Beispiel 13

2-Methyl-4-[4'-(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin

a) 2-Methyl-4-[4'-(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyloxy]-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 4-Hydroxy-chinaldin und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid.
Ausbeute: 19,8% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 2-Methyl-4-[4'-(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Methyl-4-[4'-(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyloxy-chinolin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 66,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 142 – 143°C

C₂₅H₂₁NO₄(399,50)

Ber.: C 73,17 H 5,30 N 3,51

Gef.: C 73,56 H 5,25 N 3,34

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 400

Beispiel 14

2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(!-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(!-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-[(!-Methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzylbromid, und anschließender chromatographischer Abtrennung des 2-n-Propyl-

5-n-butyrylamino-1-[4-[(!-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]-pyridins.

Ausbeute: 47,0% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1)

b) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-(!-carboxy-3-methyl)-butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-(!-methoxycarbonyl-3-methyl)buty-

loxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 59,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 147 – 148°C

C₂₆H₃₄N₄O₄(466,59)

Ber.: C 66,93 H 7,35 N 12,01

Gef.: C 66,69 H 7,48 N 11,85

Beispiel 15

2-n-Butyl-1-[4-[α -carboxy)cyclohexylmethyloxy]benzyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[α -methoxycarbonyl)cyclohexylmethyloxy]benzyl]-benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 92,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C (Zers.)

C₂₆H₃₂N₂O₃(420,56)

Ber.: C 74,25 H 7,66 N 6,66

Gef.: C 73,98 H 7,52 N 6,41

Beispiel 16

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol

a) 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-imidazol und 4-[α -Methoxycarbonyl)benzyloxy]-benzylbromid, und anschließender chromatographischer Abtrennung des 2-n-Butyl-5-chlor-

4-hydroxymethyl-1-[4-[α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazols.

Ausbeute: 21,0% der Theorie,

Öl, R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 6 : 1)

DE 41 42 366 A1

b) 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-benzyloxy]benzyl]imidazol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 34,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 176°C

C₂₃H₂₅ClN₂O₄ × HCl (465,38)

Ber.: C 59,36 H 5,63 N 6,02

Gef.: C 59,53 H 5,43 N 5,97

5

10

Beispiel 17

2-n-Butyl-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)-butyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

15

Ausbeute: 66,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 175 – 176°C

C₂₁H₂₉ClN₂O₄ (408,93)

Ber.: C 61,68 H 7,14 N 6,84

20

Gef.: C 61,34 H 7,11 N 6,58

Beispiel 18

2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-propyloxy]benzyl]imidazol

25

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-propyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 70,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 182 – 184°C

30

C₁₉H₂₅ClN₂O₄ (380,88)

Ber.: C 59,91 H 6,61 N 7,35

Gef.: C 59,67 H 6,53 N 7,22

35

Beispiel 19

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-propyloxy]benzyl]imidazol

35

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-propyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

40

Ausbeute: 66,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 125 – 127°C

C₁₉H₂₅ClN₂O₄ (380,88)

Ber.: C 59,91 H 6,61 N 7,35

45

Gef.: C 59,74 H 6,60 N 6,90

Beispiel 20

2-n-Butyl-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol

50

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 45,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 156 – 158°C

55

C₂₄H₂₇ClN₂O₄ (442,95)

Ber.: C 65,08 H 6,14 N 6,32

Gef.: C 64,70 H 6,38 N 6,03

55

Beispiel 21

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazol

60

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

65

Ausbeute: 57,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 164 – 165°C

C₂₁H₂₉ClN₂O₄ (408,93)

Ber.: C 61,68 H 7,14 N 6,84

DE 41 42 366 A1

Gef.: C 61,63 H 7,09 N 6,71

Beispiel 22

5 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 18,0% der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 193°C

C₂₃H₂₅ClN₂O₄ (428,92)

R_f-Wert: 0,10 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 394/396 (Cl)

15

Beispiel 23

2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-butyloxy]benzyl]imidazol

20 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-chlor-4-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 27,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 154°C

C₂₀H₂₇ClN₂O₄ (394,90)

R_f-Wert: 0,20 – 0,30 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

25 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 394/396 (Cl)

Beispiel 24

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)-p-phenyl-benzyloxy]benzyl]imidazol

30 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-p-phenylbenzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 72,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 182°C

35 C₂₉H₂₉ClN₂O₄ (505,02)

Ber.: C 68,97 H 5,78 N 5,54

Gef.: C 68,50 H 5,83 N 5,46

40

Beispiel 25

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-p-phenyl-benzyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-p-phenylbenzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

45 Ausbeute: 75,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 185 – 186°C (Zers.)

C₂₉H₂₉ClN₂O₄ (505,02)

Ber.: C 68,97 H 5,78 N 5,54

Gef.: C 68,87 H 5,80 N 5,42

50

Beispiel 26

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)-2-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol-semihydrat

55 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-2-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 69,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 188°C (Zers.)

C₂₇H₂₇ClN₂O₄ × 0,5 H₂O (487,99)

60 Ber.: C 66,45 H 5,78 N 5,74

Gef.: C 66,63 H 5,66 N 5,75

Beispiel 27

65 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-2-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-2-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

DE 41 42 366 A1

Ausbeute: 82,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 142°C (Zers.)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times 0,5 H_2O$ (487,99)
Ber.: C 66,45 H 5,78 N 5,74
Gef.: C 66,62 H 5,66 N 6,12

5

Beispiel 28

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy)-1-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-1-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

10

Ausbeute: 91,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times H_2O$ (497,00)
Ber.: C 65,25 H 5,88 N 5,63
Gef.: C 65,58 H 5,89 N 5,83

15

Beispiel 29

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-1-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol-hydrat

20

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-1-naphthylmethoxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

10

Ausbeute: 42,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 100°C (Zers.)
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 \times H_2O$ (497,00)
Ber.: C 65,25 H 5,88 N 5,63
Gef.: C 65,21 H 5,70 N 6,10

25

Beispiel 30

30

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -carboxy)-p-methoxy-benzyloxy]benzyl]imidazol

35

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)-p-methoxybenzyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

30

Ausbeute: 58,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 165°C
 $C_{24}H_{27}ClN_2O_5$ (458,95)
Ber.: C 62,81 H 5,93 N 6,10
Gef.: C 62,69 H 6,02 N 5,93

40

Beispiel 31

45

2-n-Butyl-4-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-p-pentyloxy]benzyl]imidazol

40

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-methoxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

45

Ausbeute: 84,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 168°C
 $C_{22}H_{31}ClN_2O_4$ (422,96)
Ber.: C 62,45 H 7,38 N 6,62
Gef.: C 62,23 H 7,47 N 6,79

50

Beispiel 32

55

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-butyloxy]benzyl]imidazol

50

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)butyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

55

Ausbeute: 50,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 137 – 138°C
 $C_{20}H_{27}ClN_2O_4$ (394,90)
Ber.: C 60,83 H 6,89 N 7,09
Gef.: C 60,67 H 6,94 N 6,67

60

DE 41 42 366 A1

Beispiel 33

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol

5 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 61,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 150°C
C₂₁H₂₉ClN₂O₄ (408,93)
10 Ber.: C 61,65 H 7,14 N 6,85
Gef.: C 62,31 H 6,85 N 7,21

Beispiel 34

15 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-carboxy)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-methoxycarbonyl)-n-pentyloxy]benzyl]imidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 57,0% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 168°C
C₂₁H₂₉ClN₂O₄ (408,93)
Ber.: C 61,65 H 7,14 N 6,85
Gef.: C 61,59 H 7,11 N 6,91

25 Beispiel 35

2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on-semihydrat

a) 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on

30 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-8-methyl-chinazolin-4(1H)-on und 4-(α -Ethoxycarbonyl-benzyloxy)benzylbromid.
Ausbeute: 37% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 4 : 1)

35 b) 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-8-methyl-3-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]chinazolin-4-on und 1N Natronlauge in Ethanol.
40 Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 201 – 204°C,
C₂₈H₂₈N₂O₄ x 0,5 H₂O (465,56)
Ber.: C 72,24 H 6,28 N 6,02
Gef.: C 72,41 H 6,33 N 5,75

45 Beispiel 36

2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-carboxy-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]imidazol

50 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-2-cyclohexyl)ethoxy]benzylimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 67,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 145 – 150°C
C₂₄H₃₃ClN₂O₄ (448,96)
55 Ber.: C 64,20 H 7,40 N 6,24
Gef.: C 63,97 H 7,38 N 6,01

Beispiel 37

60 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-carboxy-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]imidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-2-cyclohexyl)ethoxy]benzylimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 59,1% der Theorie,
65 Schmelzpunkt: 180 – 183°C
C₂₄H₃₃ClN₂O₄ (448,96)
Ber.: C 64,20 H 7,40 N 6,24
Gef.: C 63,99 H 7,20 N 6,27

Massenspektrum: m/e = 448/450 (Cl)

Beispiel 38

2-n-Butyl-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

5

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150–152°C

10

$C_{24}H_{30}N_2O_3$ (394,52)

Ber.: C 73,07 H 7,66 N 7,10

Gef.: C 72,83 H 7,37 N 7,14

Massenspektrum: m/e = 394

15

Beispiel 39

2-n-Butyl-1-[4-[(1-carboxy-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]benzimidazol

20

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-2-cyclohexyl)ethoxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165–170°C

25

$C_{27}H_{34}N_2O_3$ (434,58)

Ber.: C 74,63 H 7,88 N 6,44

Gef.: C 74,46 H 7,77 N 6,30

Massenspektrum: m/e = 434

30

Beispiel 40

2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

30

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-propionylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 80,3% der Theorie,

35

Schmelzpunkt: 120–130°C

$C_{27}H_{35}N_2O_4$ (465,59)

Ber.: C 69,65 H 7,58 N 9,02

Gef.: C 69,30 H 7,84 N 8,83

Massenspektrum: m/e = 465

40

Beispiel 41

2-n-Butyl-5-propionylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol-semihydrat

45

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-propionylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 82,9% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165–170°C

50

$C_{27}H_{35}N_3O_4 \times 0,5 H_2O$ (474,60)

Ber.: C 68,32 H 7,64 N 8,85

Gef.: C 68,63 H 7,72 N 8,90

Beispiel 42

55

2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 90,8% der Theorie,

60

Schmelzpunkt: 155–160°C

$C_{31}H_{42}N_4O_4$ (534,71)

Ber.: C 69,64 H 7,92 N 10,48

Gef.: C 69,58 H 8,03 N 10,36

Massenspektrum: $(M + H)^+$ = 535

65

DE 41 42 366 A1

Beispiel 43

2-n-Butyl-5-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

5 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyl-oxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 95,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 220—225°C
10 C₃₁H₄₂N₄O₄ (534,71)
Ber.: C 69,64 H 7,92 N 10,48
Gef.: C 69,49 H 7,99 N 10,52
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 535

15 Beispiel 44

2-n-Butyl-6-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

20 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-propionylmethylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 66,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170—175°C
C₂₈H₃₇N₃O₄ (479,63)
Ber.: C 70,12 H 7,78 N 8,76
25 Gef.: C 70,35 H 7,85 N 8,91

Beispiel 45

2-n-Butyl-5-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

30 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-(N-propionylmethylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 62,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 172—175°C
35 C₂₈H₃₇N₃O₄ (479,63)
Ber.: C 70,12 H 7,78 N 8,76
Gef.: C 70,11 H 7,80 N 8,63
Massenspektrum: m/e = 479

40 Beispiel 46

2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

45 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)-butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 76,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170—175°C
C₃₂H₄₄N₄O₄ (548,73)
50 Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,21
Gef.: C 69,95 H 8,10 N 10,22
Massenspektrum: m/e = 548

55 Beispiel 47

2-n-Butyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol

60 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-1-[4-[(1-methoxycarbonyl-3-methyl)-butyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 72,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 178—182°C
C₃₂H₄₄N₄O₄ (548,73)
65 Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,21
Gef.: C 69,77 H 7,97 N 10,04
Massenspektrum: m/e = 548

DE 41 42 366 A1

Beispiel 48

2-n-Butyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin und 2N Natronlauge in Ethanol. 5

Ausbeute: 80,0% der Theorie.

Schmelzpunkt: 191—193°C

C₂₉H₃₃N₅O₄ (515,62)

Ber.: C 67,55 H 6,45 N 13,58

10

Gef.: C 67,49 H 6,62 N 13,57

Beispiel 49

2-n-Butyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-imidazo[4,5-b]pyridin

15

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-imidazo[4,5-b]pyridin und 2n Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 87,5% der Theorie,

20

Schmelzpunkt: 157—160°C

C₃₇H₃₉N₅O₄ (617,75)

Ber.: C 71,94 H 6,36 N 11,34

25

Gef.: C 71,71 H 6,36 N 10,96

Beispiel 50

2-n-Butyl-6-(N-methylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-methylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 30

Ausbeute: 76,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 170—172°C

35

C₃₃H₄₀N₄O₄ (556,71)

Ber.: C 71,20 H 7,24 N 10,07

Gef.: C 70,80 H 7,34 N 9,96

Beispiel 51

2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

40

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-n-pentylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 65,0% der Theorie,

45

Schmelzpunkt: 83°C

C₃₈H₄₈N₄O₄ (624,83)

Ber.: C 73,05 H 7,74 N 8,97

Gef.: C 72,80 H 7,51 N 8,59

Beispiel 52

50

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -carboxy- α -phenyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(α -methoxycarbonyl- α -phenyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 55

Ausbeute: 50,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165°C (Zers.)

55

C₂₉H₂₉ClN₂O₄ (505,02)

Ber.: C 68,97 H 5,79 N 5,55

Gef.: C 68,50 H 5,72 N 5,51

60

Beispiel 53

65

2-n-Butyl-6-(p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(p-methylphenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 81,0% der Theorie,

DE 41 42 366 A1

Schmelzpunkt: 150°C
C₃₃H₃₃N₃O₅S (583,71)
Ber.: C 67,90 H 5,70 N 7,20
Gef.: C 67,18 H 5,70 N 6,96

5

Beispiel 54

2-n-Butyl-6-(N-methyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

10 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-methyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 96,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 218°C
C₃₄H₃₅N₃O₅S (597,71)

15 Ber.: C 68,32 H 5,90 N 7,03
Gef.: C 67,82 H 5,84 N 6,85

Beispiel 55

20 2-n-Butyl-6-(N-n-pentyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(N-n-pentyl-p-methyl-phenylsulfonylamino)-1-[4-[(α -methoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.
Ausbeute: 94,0% der Theorie,
25 Schmelzpunkt: 202°C
C₃₈H₄₁N₃O₅S (653,81)
Ber.: C 69,80 H 6,63 N 6,43
Gef.: C 69,47 H 6,57 N 6,64

Beispiel 56

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-(α -methyl)benzyl]benzimidazol

a) 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]acetophenon

35 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-Brom-phenylessigsäureethylester und 4-Hydroxyacetophenon.
Ausbeute: 78,0% der Theorie,
R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Laufmittel: Toluol/Essigester = 85 : 15)

40 b) 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]ethanol

2,3 g (7,7 mMol) 4-(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]-acetophenon werden in 50 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 0,28 g (7,7 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei 40°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt. Nach Extraktion mit Essigester wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) mit Toluol/Essigester (7 : 3) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 1,0 g (43% der Theorie),
50 Öl, R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Laufmittel: Toluol/Essigester = 7 : 3)

c) 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]-1-methansulfonyloxy-ethan

55 0,5 g (1,7 mMol) 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]ethanol und 0,22 g (2,2 mMol) Triethylamin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Bei 5°C werden 0,23 g (2,0 mMol) Mesylchlorid unter Rühren zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

60 d) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-(α -methyl)benzyl]benzimidazol

Eine Mischung von 0,26 g (1,5 mMol) 2-n-Butyl-benzimidazol, 3 ml (1,7 mMol) Triethylamin und 1-[4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]phenyl]-1-methansulfonyloxy-ethan (roh) werden 30 Minuten auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlung wird Wasser zugesetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) mit Toluol/Essigester (8 : 2) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 0,10 g (15% der Theorie),

DE 41 42 366 A1

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Laufmittel: Toluol/Essigester = 8 : 2)

e) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-(α -methyl)benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-(α -methyl)benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol. 5

Ausbeute: 82,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 109°C

C₂₇H₂₈N₂O₃ (428,51)

Ber.: C 75,67 H 6,59 N 6,54

10

Gef.: C 75,93 H 6,76 N 6,32

Beispiel 57

2-n-Butyl-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

15

a) 5-Benzyl-1H-tetrazol

Hergestellt aus Benzylcyanid und Natriumazid/Ammoniumchlorid in Dimethylformamid. 20

Ausbeute: 70% der Theorie,

Schmelzpunkt: 130—132°C

b) N-Triphenylmethyl-5-benzyl-tetrazol

25

Hergestellt aus 5-Benzyl-1H-tetrazol und Triphenylmethylchlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 158—160°C

c) N-Triphenylmethyl-5-(α -brom)benzyl-tetrazol

30

2,0 g (5 mMol) N-Triphenylmethyl-5-benzyl-tetrazol, 0,89 g (5 mMol) N-Bromsuccinimid und 30 mg Azo-bisisobutyronitril werden in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter UV-Bestrahlung eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird das gebildete Succinimid abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 74,6% der Theorie,

35

Schmelzpunkt: 160—162°C

d) 2-n-Butyl-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

40

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)benzimidazol und 4-Benzyloxybenzylchlorid.

Ausbeute: 65,5% der Theorie,

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 19 : 1)

e) 2-n-Butyl-1-[(4-hydroxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

45

2,4 g 2-n-Butyl-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol werden in 100 ml Ethanol und 30 ml Dimethylformamid gelöst, mit 2,4 g Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und mit 5 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063—0,02 mm) mit Methylenchlorid/Ethanol chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt. 50

Ausbeute: 1,1 g (55% der Theorie),

Schmelzpunkt: 190—191°C

55

f)

2-n-Butyl-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

60

0,5 g (1,1 mMol) 2-n-Butyl-1-[(4-hydroxy)benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol, 0,74 g (5,4 mMol) Kaliumkarbonat und 0,93 g (1,1 mMol) N-Triphenylmethyl-5-[(α -brom)benzyl]tetrazol werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird durch Zusatz von Kochsalzlösung ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,9 g (97% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C (Zers.)

65

DE 41 42 366 A1

g)

2-n-Butyl-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol

5 0,9 g (1,0 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]-6-(3-benzyl-3,4,5,6-te-
trahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-benzimidazol werden in 40 ml Ethanol, 10 ml Methylenchlorid und 12 ml 4 N
10 Salzsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 30 ml Wasser wird mit Methylen-
chlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 N Natronlauge gewaschen, mit verdünnter Essigsäure
angesäuert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße:
0,063–0,02 mm) mit Methylenchlorid/Ethanol (50 : 1 und 19 : 1) chromatographiert. Die einheitlichen Frak-
tionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,22 g (34% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 134°C (Zers.)

C₃₇H₃₈N₈O₂ (626,76)

15 Ber.: C 70,90 H 6,11 N 17,88

Gef.: C 70,72 H 6,00 N 17,68

Beispiel 58

20 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl-benzimidazol

25 Hergestellt analog Beispiel 57f aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[(4-hydroxy)benzyl]benzimidazol und N-Triphenyl-
methyl-5-[α -brom]benzyl]tetrazol.

Ausbeute: 99% der Theorie,

R_f-Wert: 0,68 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

30 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzy-
loxy]benzyl]benzimidazol und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

35 C₂₆H₂₆N₆O (438,54)

Ber.: C 71,21 H 5,98 N 19,17

Gef.: C 70,99 H 5,98 N 18,96

Beispiel 59

40 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

a)
45 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]ben-
zyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57f aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[(4-hydroxy)ben-
zyl]benzimidazol (Synthese analog Beispiel 58d und 58e) und N-Triphenylmethyl-5-(α -brom)benzyl-tetrazol.

Ausbeute: 94% der Theorie,

50 R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

b)

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

55 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(N-triphe-
nylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]benzimidazol und methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 62% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165–166°C

C₃₄H₃₂N₈O (568,69)

60 Ber.: C 71,81 H 5,67 N 19,71

Gef.: C 71,68 H 5,60 N 19,55

Beispiel 60

65 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-(1H-tetrazol-5-yl)-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-cyano-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

DE 41 42 366 A1

Hergestellt analog Beispiel 57f aus 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[(4-hydroxy)benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 2-Brom-4-methyl-valeronitril.

Ausbeute: 85% der Theorie,

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Petrolether = 1 : 1)

5

b) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-(1H-tetrazol-5-yl)-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

Eine Mischung aus 800 mg (1,78 mMol) 2-n-Propyl-5-n-butyrylamino-3-[4-[(1-cyano-3-methyl)butyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin, 2,2 g (3,3 mMol) Natriumazid und 1,8 g (3,3 mMol) Ammoniumchlorid in 8 ml Dimethylformamid wird 5 Stunden unter Rühren bei 130°C gerührt. Anschließend wird in Eiswasser gerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und über eine Kieselgelsäule (Methylenchlorid/Ethanol = 19 : 1) gereinigt. Die die gewünschte Substanz enthaltenden Fraktionen werden eingeengt, der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Beim Wiederholen des vorstehend beschriebenen Reinigungsschrittes erhält man 370 mg (42% der Theorie) vom Schmelzpunkt 175—177°C.

15

C₂₆H₃₄N₈O₂ (490,61)

15

Ber.: C 63,65 H 6,99 N 22,84

10

Gef.: C 63,61 H 7,03 N 22,83

Beispiel 61

20

2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-[(1H-tetrazol-5-yl)propyloxy]benzyl]benzimidazol-sesquihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 60b aus 2-n-Butyl-4-hydroxymethyl-5-chlor-1-[4-(1-cyano-propyloxy)benzyl]imidazol und Natriumazid/Ammoniumchlorid in Dimethylformamid.

25

Ausbeute: 78% der Theorie,

Öl, C₁₉H₂₅ClN₆O₂ × 1,5 HCl (459,59)

25

Ber.: C 49,65 H 5,81 N 18,28

Gef.: C 49,41 H 6,03 N 18,52

Beispiel 62

30

2-n-Butyl-5-hydroxymethyl-4-chlor-1-[4-[(1H-tetrazol-5-yl)propyloxy]benzyl]benzimidazol-sesquihydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 60b aus 2-n-Butyl-5-hydroxymethyl-4-chlor-1-[4-(1-cyano-propyloxy)benzyl]imidazol und Natriumazid/Ammoniumchlorid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 70% der Theorie,

Öl, C₁₉H₂₅ClN₆O₂ × 1,5 HCl (459,59)

35

Ber.: C 49,65 H 5,81 N 18,28

Gef.: C 49,86 H 5,76 N 18,26

40

Beispiel 63

45

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzylamino]benzyl]benzimidazol-semihydrat

45

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzylamino]benzyl]benzimidazol

1,0 g (3,6 mMol) 2-n-Butyl-1-[(4-amino)benzyl]benzimidazol, 0,87 g (3,6 mMol) 2-Brom-phenylessigsäureethylester und 0,5 g Natriumacetat-trihydrat werden in 20 ml Ethanol gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird eingedampft, der Rückstand wird mit Wasser versetzt, mit verdünnter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063—0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Petrolether mit 10—15% Essigester verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

50

Ausbeute: 1,0 g (63% der Theorie),

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 3 : 1)

55

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzylamino]benzyl]benzimidazol-semihydrat

60

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzylamino]benzyl]benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

60

Ausbeute: 99% der Theorie,

C₂₆H₂₇N₃O₂ × 0,5 H₂O (422,54)

65

Ber.: C 73,91 H 6,68 N 9,95

Gef.: C 74,05 H 6,55 N 9,91

DE 41 42 366 A1

Beispiel 64

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol

5 0,5 g (1,1 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzylamino]benzyl]benzimidazol werden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Das Solvens wird abgezogen, der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Essigester verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

10 Ausbeute: 0,35 g (64% der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 95 : 5)

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol

15 Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-N-acetyl-benzylamino]benzyl]benzimidazol und 1 N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 74% der Theorie,

Schmelzpunkt: 212–214°C

20 C₂₈H₂₉N₃O₃ (455,56)

Ber.: C 73,82 H 6,42 N 9,12

Gef.: C 73,50 H 6,58 N 9,28

Beispiel 65

2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[(4-hydroxymethyl)benzyl]benzimidazol

30 1,2 g (30 mMol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 10,6 g (30 mMol) 2-n-Butyl-1-[(4-ethoxycarbonyl)benzyl]benzimidazol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Kühlung mit wässriger Natronlauge langsam hydrolysiert. Die kristallisierten Salze werden abgesaugt, und das Filtrat wird eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol (30 : 1) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 6,5 g (74% der Theorie),

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

b) 2-n-Butyl-1-[(4-chlormethyl)benzyl]benzimidazol

40 6,2 g (21 mMol) 2-n-Butyl-1-[(4-hydroxymethyl)benzyl]benzimidazol werden in 10 ml Thionylchlorid gelöst und 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Nach der Neutralisation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 6,0 g (91% der Theorie),

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19 : 1)

c) 2-n-Butyl-1-[4-[(2,2-bis-ethoxycarbonyl-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol

50 2,4 g (9,6 mMol) Benzylmalonsäurediethylester werden in 25 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 1,1 g (9,6 mMol) Kalium-tert.-butylat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine Lösung von 3,0 g (9,6 mMol) 2-n-Butyl-1-[(4-chlormethyl)benzyl]benzimidazol in 25 ml Dimethylsulfoxid zugetropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird noch 15 Minuten auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser versetzt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 4,2 g (83% der Theorie),

60 R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1)

d) 2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol

65 0,44 g (0,8 mMol) 2-n-Butyl-1-[4-[(2,2-bis-ethoxycarbonyl-3-phenyl)propyl]benzyl]benzimidazol und 0,12 g Natriumhydroxid werden in 30 ml Wasser aufgenommen und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit Eisessig angesäuert. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063–0,02 mm) gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol (19 : 1) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

DE 41 42 366 A1

Ausbeute: 0,1 g (39% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 139—140°C
 $C_{28}H_{30}N_2O_2$ (426,56)
 Ber.: C 78,84 H 7,09 N 6,57
 Gef.: C 78,72 H 6,96 N 6,56

5

Beispiel 66

2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol

a) **2-n-Butyl-1-[4-(2,2-bis-ethoxycarbonyl-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol**

10

Hergestellt analog Beispiel 65c aus 2-n-Butyl-1-[(4-chlormethyl)benzyl]benzimidazol und Phenylmalonsäure-diethylester/Kalium-tert.butylat.

Ausbeute: 82% der Theorie,

15

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 40 : 1)

b) **2-n-Butyl-1-[4-[(2-carboxy-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol**

Hergestellt analog Beispiel 65d aus 2-n-Butyl-1-[4-[2,2-bis-ethoxycarbonyl-2-phenyl)ethyl]benzyl]benzimidazol und wäßriger Natronlauge in Ethanol.

20

Ausbeute: 37% der Theorie,

Schmelzpunkt: 171—172°C

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (412,54)

Ber.: C 78,44 H 6,66 N 6,88

25

Gef.: C 78,61 H 6,84 N 6,79

Beispiel 67

2-n-Propyl-5-(N-ethyl-cyclohexylcarbonylamino)-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

30

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(N-ethylcyclohexylcarbonylamino)-3-[4-(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 87% der Theorie,

35

Schmelzpunkt: 113—115°C

$C_{33}H_{38}N_4O_4$ (554,70)

Ber.: C 71,46 H 6,91 N 10,10

40

Gef.: C 71,60 H 6,99 N 10,00

Beispiel 68

2-n-Propyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino)-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl-imidazo[4,5-b]pyridin

45

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-5-(N-cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino)-3-[4-(α -ethoxycarbonyl)-benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 20% der Theorie,

50

Schmelzpunkt: 183°C

$C_{33}H_{39}N_5O_4$ (569,72)

Ber.: C 69,57 H 6,90 N 12,29

55

Gef.: C 69,80 H 6,69 N 11,97

Beispiel 69

2-n-Butyl-4-methyl-7-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

55

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-4-methyl-7-[α -(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-1-[4-[α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure.

Ausbeute: 52% der Theorie,

60

Schmelzpunkt: ab 166°C (Zers.)

$C_{35}H_{34}N_{10}O_2$ (626,72)

Ber.: C 67,68 H 5,46 N 22,35

65

Gef.: C 67,70 H 5,52 N 22,66

Beispiel 70

2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-3-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

65

DE 41 42 366 A1

Hergestellt analog Beispiel 57 aus 2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon-1-yl)-3-[4-[α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]imidazo-[4,5-b]pyridin und 4N Salzsäure.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 185–187°C

5 C₃₇H₃₉N₉O₂ (661,79)

Ber.: C 69,24 H 6,12 N 19,64

Gef.: C 68,97 H 6,17 N 19,91

Beispiel 71

10 2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure.

15 Ausbeute: 66% der Theorie,

Schmelzpunkt: 207–209°C

C₂₉H₃₂N₈O₂ (524,68)

Ber.: C 64,19 H 6,31 N 20,65

Gef.: C 63,95 H 6,33 N 20,44

Beispiel 72

20 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat

25 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[4-[α -(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat und 4N Salzsäure.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 104–105°C

C₂₅H₂₅N₇O₂ x 0,5 H₂O (448,53)

30 Ber.: C 66,95 H 5,89 N 21,83

Gef.: C 67,05 H 5,94 N 22,36

Beispiel 73

35 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol-hydrat

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O,O-diethyl-phosphono)-benzylamino]benzyl]benzimidazol

40 6,5 g (23,3 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[(4-amino)benzyl]-benzimidazol werden in 4,2 g (40 mMol) Benzaldehyd eingerührt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10,72 g (77,6 mMol) Diethylphosphit zugegeben, und die Mischung wird 45 Minuten auf 100°C erhitzt. Der nach Abkühlung auf Raumtemperatur gebildete Niederschlag wird mit 250 ml Ether verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet. Anschließend wird aus 150 ml Petrolether/Isopropanol (2 : 1) umkristallisiert.

Ausbeute: 8,7 g (74% der Theorie),

45 Schmelzpunkt: 110–115°C

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)benzyl-aminobenzyl]benzimidazol-hydrat

50 0,5 g (1 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol und 1,0 g pulverisiertes Kaliumhydroxyd werden in 20 ml Methanol gelöst und 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 25 ml Eiswasser zugesetzt. Der pH-Wert wird durch Zusatz von Eisessig und konz. Ammoniaklösung auf 6,5 eingestellt. Nach Zusatz von festem Natriumchlorid wird 6 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Solvens im Vakuum wird der Rückstand mit Ether verrieben und über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 0,35 g (73% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 158°C (Zers.)

C₂₇H₃₂N₃O₃P x H₂O (495,57)

Ber.: C 65,44 H 6,92 N 8,48

60 Gef.: C 65,66 H 6,52 N 8,49

Beispiel 74

65 2-n-Butyl-1-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]-benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[4-[α -(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 73a aus 2-n-Butyl-1-[(4-amino)benzyl]-benzimidazol, Benzaldehyd und Diethyl-

DE 41 42 366 A1

phosphit.

Ausbeute: 51% der Theorie,
Schmelzpunkt: 149 – 153°C

b) 2-n-Butyl-1-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol

5

Hergestellt analog Beispiel 73b aus 2-n-Butyl-1-[4- α -(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]benzyl]benzimidazol und methanolischer Kalilauge.

Ausbeute: 67% der Theorie,
Schmelzpunkt: 118 – 123°C (Zers.)
 $C_{27}H_{32}N_3O_3P$ (477,55)
Ber.: C 67,91 H 6,76 N 8,80
Gef.: C 67,74 H 7,02 N 8,64

10

Beispiel 75

15

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

a) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

20

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butylbenzimidazol und 4-[(α -Ethoxycarbonylbenzyloxy)benzyl]bromid.

Ausbeute: 22,0% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Laufmittel: Essigester/Ethanol = 9 : 1)
 $C_{28}H_{30}N_2O_3$ (442,60)
Ber.: C 75,99 H 6,83 N 6,33
Gef.: C 75,97 H 6,79 N 5,99

25

b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 38,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 223 – 225°C
 $C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)
Ber.: C 75,34 H 6,32 N 6,76
Gef.: C 75,03 H 6,34 N 6,73

30

Beispiel 76

35

2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

40

a) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

45

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Propyl-7-methyl-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-[(α -Ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzylbromid.

Ausbeute: 34,0% der Theorie,
Öl, R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 25 : 1)

45

b) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

50

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 66,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 108°C
 $C_{25}H_{25}N_3O_3$ (415,50)
Ber.: C 72,27 H 6,06 N 10,11
Gef.: C 72,25 H 6,03 N 9,87

55

Beispiel 77

60

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 89,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 251 – 253°C,
 $C_{25}H_{25}N_3O_3 \times 0,5 H_2O$ (424,50)
Ber.: C 70,73 H 6,17 N 9,89

65

DE 41 42 366 A1

Gef.: C 71,00 H 5,97 N 9,79

Beispiel 78

5 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]-6-cyclohexylaminocarbonylamino-benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 95,6% der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 251—253°C

C₃₃H₃₆Cl₂N₄O₄ (623,58)

Ber.: C 63,56 H 5,82 N 8,98 Cl 11,37

Gef.: C 63,39 H 5,88 N 8,87 Cl 11,85

15

Beispiel 79

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 87,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 170—172°C

C₃₀H₃₄N₄O₅ (530,62)

Ber.: C 67,90 H 6,46 N 10,56

25 Gef.: C 67,64 H 6,25 N 10,33

Beispiel 80

2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-5-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-5-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 78,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 154—156°C

35 C₃₀H₃₄N₄O₅ (530,62)

Ber.: C 67,90 H 6,46 N 10,56

Gef.: C 67,74 H 6,37 N 10,24

Beispiel 81

40 2-n-Propyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-benzimidazol-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 91,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 148—150°C

C₃₆H₃₆N₄O₅ x H₂O (622,72)

Ber.: C 69,44 H 6,25 N 9,00

50 Gef.: C 69,77 H 6,09 N 8,92

Beispiel 82

2-n-Propyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3,5-dibrombenzyl]-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-benzimidazol-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3,5-dibrombenzyl]-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 58,4% der Theorie,

60 Schmelzpunkt: 229—230°C

C₃₄H₃₀Br₂N₄O₃ x H₂O (720,46)

Ber.: C 56,68 H 4,47 N 7,77

Gef.: C 56,78 H 4,64 N 7,75

65

Beispiel 83

2-n-Propyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]-benzimidazol-semihydrat

DE 41 42 366 A1

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 13,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120 – 131°C

$C_{34}H_{37}N_3O_7 \times 0,5 H_2O$ (608,69)

Ber.: C 67,09 H 6,29 N 6,90

Gef.: C 67,29 H 6,37 N 6,86

5

Beispiel 84

2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol-semihydrat

10

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 1N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 23,3% der Theorie,

15

Schmelzpunkt: 247 – 249°C

$C_{34}H_{33}N_3O_5 \times 0,5 H_2O$ (572,66)

Ber.: C 71,30 H 5,98 N 7,33

Gef.: C 71,47 H 6,05 N 7,15

15

Beispiel 85

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)-2-chlorbenzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)-2-chlorbenzyloxy]benzyl]benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

25

Ausbeute: 40,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: sintern ab 105°C

$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ (448,97)

Ber.: C 70,00 H 5,62 N 6,28 Cl 7,91

30

Gef.: C 69,94 H 5,72 N 6,29 Cl 7,92

Beispiel 86

2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-2-isoindolin-2-yl)-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

35

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-oxo-2-isoindolin-2-yl)-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 61,0% der Theorie,

40

Schmelzpunkt: 252 – 254°C

$C_{33}H_{28}ClN_3O_4$ (566,06)

Ber.: C 70,00 H 5,02 N 7,42 Cl 6,25

Gef.: C 69,81 H 5,22 N 7,87 Cl 6,54

Beispiel 87

45

2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-(1-cyclohexen-1,2-dicarbonylimino)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenechlorid.

50

Ausbeute: 43,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: 149 – 151°C

$C_{34}H_{33}N_7O_3$ (587,68)

Ber.: C 69,49 H 5,66 N 16,68

55

Gef.: C 69,40 H 5,83 N 16,31

Beispiel 88

2-n-Butyl-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-3-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin

60

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-3-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 4N Salzsäure in Ethanol.

Ausbeute: 75% der Theorie,

65

Schmelzpunkt: 198 – 200°C

$C_{29}H_{33}N_9O_2$ (539,64)

Ber.: C 64,54 H 6,16 N 23,36

Gef.: C 64,37 H 6,24 N 23,57

DE 41 42 366 A1

Beispiel 89

2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonyl-N-methylamino)-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol

5 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-(cyclohexylaminocarbonyl-N-methylamino)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]benzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.
Ausbeute: 85,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 195—197°C
10 C₃₄H₄₀N₈O₂(592,74)
Ber.: C 68,89 H 6,80 N 18,90
Gef.: C 68,82 H 6,91 N 18,77

Beispiel 90

15 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]imidazo[4,5-b]pyridin-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und 85%iger Ameisensäuren in Methylenechlorid.
20 Ausbeute: 77,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 143—145°C
C₂₅H₂₃Cl₂N₇O × H₂O(526,42)
Ber.: C 57,04 H 4,78 N 18,62 Cl 13,47
Gef.: C 57,51 H 4,82 N 19,03 Cl 13,38

Beispiel 91

2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]benzimidazol-semihydrat

30 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-cyclohexylaminocarbonylamino-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dichlorbenzyl]benzimidazol und 85%ige Ameisensäure in Methylenechlorid.
Ausbeute: 83% der Theorie,
Schmelzpunkt: 129—131°C
35 C₃₃H₃₆Cl₂N₈O₃ × 0,5 H₂O(655,62)
Ber.: C 60,36 H 5,68 N 17,07
Gef.: C 60,40 H 5,78 N 17,19

Beispiel 92

40 2-n-Butyl-6-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-6-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.
45 Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 158—162°C
C₃₀H₃₄N₈O₃(554,65)
Ber.: C 64,97 H 6,18 N 20,20
Gef.: C 64,71 H 6,20 N 19,91

Beispiel 93

50 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol-hydrat

55 Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[(α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenechlorid.
Ausbeute: 83% der Theorie,
60 Schmelzpunkt: 152—154°C
C₃₆H₃₈N₈O₃ × H₂O(646,75)
Ber.: C 66,86 H 5,97 N 17,33
Gef.: C 67,08 H 5,99 N 16,97

Beispiel 94

65 2-n-Propyl-4-methyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazolesemihydrat

DE 41 42 366 A1

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(2,3-dimethylsuccinimino)-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]-3,5-dimethoxybenzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 74,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 192—194°C

5

$C_{34}H_{37}N_7O_5 \times 0,5 H_2O$ (632,71)

Ber.: C 64,54 H 6,05 N 15,50

10

Gef.: C 64,46 H 6,10 N 15,25

Beispiel 95

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3,5-dibrombenzyl]benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]-3,5-dibrombenzyl]benzimidazol und 85%iger Ameisensäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 21,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 132—134°C

15

$C_{34}H_{30}Br_2N_8O$ (726,47)

Ber.: C 56,21 H 4,16 N 15,42 Br 21,99

20

Gef.: C 56,53 H 4,50 N 15,42 Br 22,03

Beispiel 96

2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-5-dimethylaminocarbonylamino-1-[4-[α -(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.

30

Ausbeute: 88,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 181—185°C

35

$C_{30}H_{34}N_8O_3$ (554,66)

Ber.: C 64,96 H 6,18 N 20,20

Gef.: C 65,18 H 5,92 N 19,97

Beispiel 97

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)benzyloxy]-benzimidazo[4,5-b]pyridin
Natriumsalz-semihydrat

40

Hergestellt analog Beispiel 73b aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[α -(O,O-diethylphosphono)benzyloxy]benzimidazo[4,5-b]pyridin und Kaliumhydroxid in Methanol.

Ausbeute: 52% der Theorie,

45

Schmelzpunkt: ab 150°C (Zers.)

$C_{26}H_{30}N_4NaO_3P \times 0,5 H_2O$ (509,52)

Ber.: C 61,29 H 6,33 N 11,00

Gef.: C 60,95 H 6,34 N 10,98

Beispiel 98

2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)-N-methyl-benzylamino]benzyl]-benzimidazol-semihydrat

50

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O,O-diethylphosphono)-N-methyl-benzylamino]benzyl]-benzimidazol

55

1,1 g (2 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O,O-diethylphosphono)-benzylamino]benzyl]-benzimidazol werden in 1 ml Ameisensäure gelöst und mit 2 ml einer 37%igen Formalinlösung versetzt. Die Mischung wird 2 Stunden bei 100°C gerührt, abgekühlt und auf Eis gegossen. Nach Zusatz von konz. Ammoniak wird 2 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063—0,02 mm, Essigester/Petrolether = 1 : 1 bis 1 : 2) gereinigt. Die einheitlichen Fraktionen werden vereint und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 0,60 g (58% der Theorie),

60

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1 : 1)

65

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O-ethyl-phosphono)-N-methyl-benzylamino]benzyl]-benzimidazol-semihydrat

Hergestellt analog Beispiel 73b aus 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α -(O,O-diethylphosphono)-N-methyl-benzyla-

DE 41 42 366 A1

mino]benzyl]benzimidazol und Kaliumhydroxid in Methanol.

Ausbeute: 77% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 106°C (Zers.)

C₂₈H₃₄N₃O₃P × 0,5 H₂O (500,59)

5 Ber.: C 67,18 H 7,05 N 8,40

Gef.: C 67,25 H 7,02 N 8,42

Beispiel 99

10 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α-(O-ethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol-hydrobromid

0,5 g (1,0 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[α-(O,O-diethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol werden in 10 ml 48%iger Bromwasserstoffssäure gelöst und 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird durch Zusatz von konzentriertem Ammoniak und Eisessig auf pH 6 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und bei 40°C über Kaliumhydroxid getrocknet.

15 Ausbeute: 47% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)

C₂₅H₂₈N₃O₃P × HBr (530,42)

Ber.: C 56,61 H 5,51 N 7,92

20 Gef.: C 56,48 H 5,80 N 8,05

Beispiel 100

25 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α-methansulfonylaminocarbonyl)-benzyloxy]-benzyl]benzimidazol

410 mg (1 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]-benzyl]benzimidazol werden in 100 ml Thionylchlorid gelöst, mit einem Tropfen Dimethylformamid versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird nach Zusatz von Toluol zur Trockene eingeengt und in 30 ml Aceton aufgenommen. Nach Zusatz von 1 ml Triethylamin und 150 mg (1,58 mMol) Methansulfonsäureamid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063 bis 0,02 mm; Methylenechlorid/Ethanol = 50 : 1, 19 : 1, 9 : 1 und 4 : 1) gereinigt. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, eingedampft und der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 15,3% der Theorie,

35 Schmelzpunkt: 139—141°C

C₂₇H₂₉N₃O₄S (491,60)

Ber.: C 65,95 H 5,94 N 8,54

Gef.: C 65,67 H 6,27 N 8,89

Beispiel 101

40 2-Ethyl-4-methyl-1-[4-[(α-carboxy)benzyloxy]-benzyl]-6-(n-butansultam-1-yl)benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Ethyl-4-methyl-1-[4-[(α-ethoxycarbonyl)benzyloxy]-benzyl]-6-(n-butansultam-1-yl)-benzimidazol und 2N Natronlauge in Ethanol.

Beispiel 102

45 2-Ethyl-4-methyl-1-[4-[(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-benzyl]-6-(n-butansultam-1-yl)benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-Ethyl-4-methyl-1-[4-[(α-(N-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl)benzyloxy]-benzyl]-6-(n-butansultam-1-yl)-benzimidazol und 4N Salzsäure in Ethanol.

Beispiel 103

50 2-n-Butyl-1-[4-[(α-(ethoxycarbonyl)-α-(2-pyridyl)methoxy]-benzyl]-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-1-(4-hydroxybenzyl)-6-(N-cyclohexylaminocarbonyl-methylamino)-benzimidazol und α-Brom-pyridyl-2-essigsäure-ethylester.

Ausbeute: 90,0% der Theorie,

R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1)

C₃₃H₄₄N₅O₄ (574,76)

Ber.: C 70,20 H 7,40 N 11,69

65 Gef.: C 69,97 H 7,26 N 11,21

DE 41 42 366 A1

Beispiel 104

2-n-Butyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin

5

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-n-Butyl-3-[4-[(α -ethoxycarbonyl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin und 2N Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 91,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 174–176°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50 : 45 : 5)

10

C₃₀H₃₅N₅O₅ (545,65)

Ber.: C 66,04 H 6,47 N 12,84

15

Gef.: C 66,25 H 6,49 N 12,95

Beispiel 105

2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)- α -(2-pyridyl)methyloxy]benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol

15

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-3-(4-hydroxybenzyl)-5-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol und α -Brom-pyridyl-2-essigsäure-ethylester.

20

Ausbeute: 87,5% der Theorie,

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1)

25

C₃₀H₃₅N₅O₄ (529,65)

Ber.: C 68,03 H 6,66 N 13,22

Gef.: C 68,09 H 6,83 N 13,06

Beispiel 106

2-n-Butyl-1-[4-[(α -ethoxycarbonyl)- α -(2-pyridyl)methyloxy]benzyl]-6-cyclohexylcarbonylamino-benzimidazol

30

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 2-n-Butyl-1-(4-hydroxybenzyl)-6-cyclohexylcarbonylamino-benzimidazol und α -Brompyridyl-2-essigsäure-ethylester.

35

Ausbeute: 75,3% der Theorie,

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1)

40

C₃₄H₄₀N₄O₄ (568,73)

Ber.: C 71,80 H 7,09 N 9,35

Gef.: C 71,82 H 7,21 N 9,83

Beispiel 107

2-n-Butyl-3-[4-[(α -(1H-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin

40

Hergestellt analog Beispiel 57g aus 2-n-Butyl-3-[4-[(α -(N-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)benzyloxy]-3-methoxybenzyl]-5-methyl-6-dimethylaminocarbonylamino-imidazo[4,5-b]pyridin und 4N Salzsäure in Ethanol.

45

Ausbeute: 60,0% der Theorie,

Schmelzpunkt: 197–199°C

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50 : 45 : 5)

50

C₃₀H₃₅N₉O₃ (569,68)

Ber.: C 63,25 H 6,19 N 22,13

Gef.: C 62,94 H 6,13 N 21,87

Bei den nachfolgenden pharmazeutischen Anwendungsbeispielen kann als Wirksubstanz jede geeignete Verbindung der Formel I, insbesondere die Verbindungen A bis I des pharmakologischen Versuchsberichtes eingesetzt werden:

55

Beispiel I

Ampullen, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml

60

Wirkstoff	50 mg
KH ₂ PO ₄	2 mg
Na ₂ HPO ₄ × 2H ₂ O	50 mg
NaCl	12 mg
Wasser für Injektionszwecke, ad	5 ml

65

DE 41 42 366 A1

Herstellung

In einem Teil des Wassers werden die Puffersubstanzen und das Isotonans gelöst. Der Wirkstoff wird zugegeben und nach vollständiger Lösung mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

5

Beispiel II

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml

10	Wirkstoff	100 mg
	Methylglucamin	35 mg
	Glykofurol	1000 mg
15	Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
	Wasser für Injektionszwecke, ad	5 ml

Herstellung

20 In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel III

25 Tabletten enthaltend 50 mg Wirkstoff

	Wirkstoff	50,0 mg
	Calciumphosphat	70,0 mg
30	Milchzucker	40,0 mg
	Maisstärke	35,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		200,0 mg

Herstellung

Der Wirkstoff, CaHPO₄, Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wäßrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

40 Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpreßt.

Beispiel IV

45 Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff

	Wirkstoff	50,0 mg
	Lysin	25,0 mg
50	Milchzucker	60,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Gelatine	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		180,0 mg

Herstellung

55 Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

60

65

DE 41 42 366 A1

Beispiel V

Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg	5
Lysin	50,0 mg	
Milchzucker	86,0 mg	
Maisstärke	50,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg	
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg	10
Magnesiumstearat	1,2 mg	
	350,0 mg	

Herstellung

15

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wäßrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden. 20

Beispiel VI

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

Wirkstoff	250,0 mg	25
Maisstärke	68,5 mg	
Magnesiumstearat	1,5 mg	
	320,0 mg	30

Herstellung

Wirkstoff und Maisstärke werden zugemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt. 35

Beispiel VII

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml

Wirkstoff	50,0 mg	
Hydroxyethylcellulose	50,0 mg	
Sorbinsäure	5,0 mg	
Sorbit 70%ig	600,0 mg	45
Glycerin	200,0 mg	
Aroma	15,0 mg	
Wasser, ad	5,0 ml	

Herstellung

50

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Röhren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml. 55

Beispiel VIII

Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg	60
Adeps solidus	1600,0 mg	
	1700,0 mg	

Herstellung

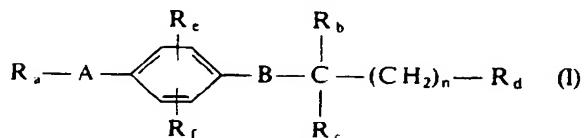
65

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel

5



10

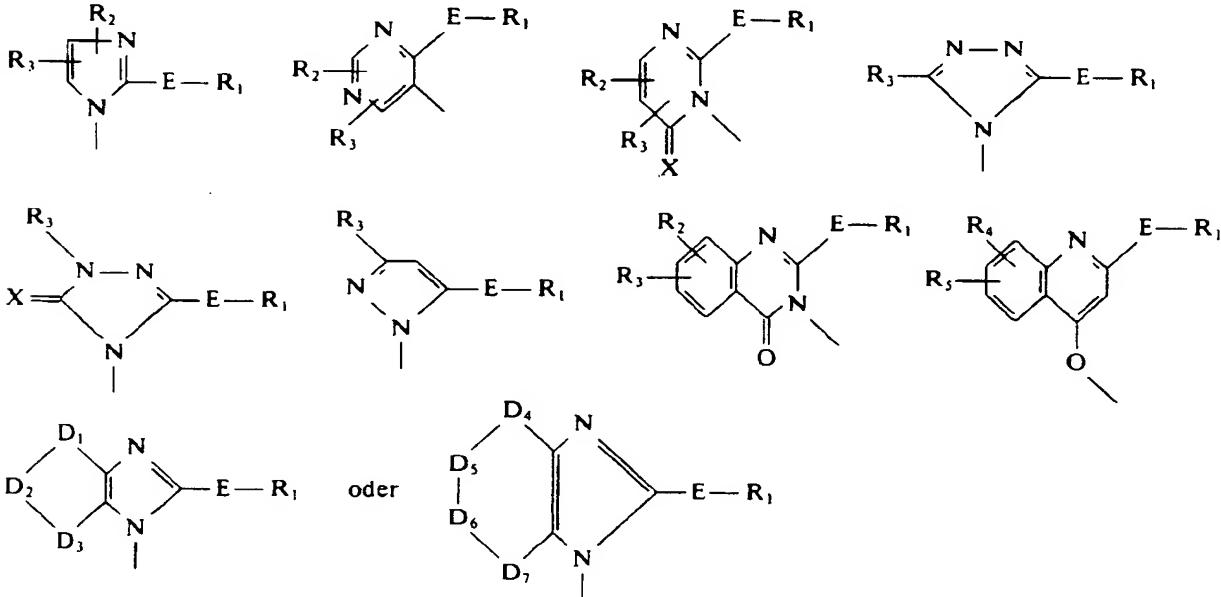
in der

n die Zahl 0 oder 1,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe,

15 B ein Sauerstoffatom, eine Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Sulfinyl-, Sulfonylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe, eine Alkylidengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 1,1-Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe oder durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,
 20 R_a ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Phenylalkylsulfo-nyloxygruppe oder eine Gruppe der Formel

20



45

in denen

einer der Reste D₁, D₂ oder D₃ eine Methylen- oder Iminogruppe und die verbleibenden Reste der Reste D₁ bis D₃ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann und eine der Methingruppen durch den Rest R₅ und gegebenenfalls eine weitere der Methingruppen durch den Rest R₄ substituiert sein kann,
 null, einer oder zwei der Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R₄ und eine weitere Methingruppe durch den Rest R₅ substituiert sein kann.

55

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Cycloalkylgruppe, durch eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Allyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe substituierte Iminogruppe,
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenyl- oder Phenylalkylgruppe substituierte Iminogruppe,

60

R_1 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten gesättigten und ungesättigten Alkylteile jeweils durch eine Cycloalkylgruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- oder α,α -Difluoroethan-gruppe substituiert sein können, eine Perfluoroalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe, die durch eine Trifluoromethylgruppe oder eine Alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann,
 R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 5

Kohlenstoffatomen, eine Cyano- oder Nitrogruppe,
R₃ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch Fluoratome substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Imidazol-1-yl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Phthalimido-, R₆COO-, R₇S-, R₇SO-, R₇SO₂-, R₇CO-, R₇NHCOO-, R₇NHCO-, R₇NHCONR₇-, R₈CONR₇- oder R₈SO₂NR₇-Gruppe substituiert ist, wobei
die Triazolylgruppe zusätzlich mit einer Acetoxy- oder Alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein kann und
R₆ eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Phenylethyl-, Adamantyl-, Naphthyl-, Naphthylmethyl- oder Naphthylethylgruppe,
R₇ ein Wasserstoffatom und die für R₆ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,
R₈ die für R₇ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, R₇O- oder (R₇)₂N-Gruppe darstellen,
R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Cycloalkylgruppe, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxy carbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und
R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromat, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylteile jeweils durch eine Heteroaryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Piperidinocarbonyl-, Morphinocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl-, Tetrazol-5-yl-aminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfanyl-, Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Dialkylaminosulfonyl-, Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Heteroarylamino sulfonyl- oder Alkylcarbonylamino sulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können,
eine Alkoxygruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position durch eine Imidazolyl-, Tetrazolyl-, Benzimidazolyl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist, oder eine Phenylalkoxygruppe,
eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,
eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromat, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylaminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen gruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
eine Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureimino- oder Bicycloalken-2,3-dicarbonsäureimino gruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalkenteil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
eine Glutarsäureimino gruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,
eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimido gruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromaticischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromaticischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromaticischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die

DE 41 42 366 A1

vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann,
5 einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
10 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,
15 eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann, oder
eine $R_{11}-NR_{10}-CO-NR_9$ -Gruppe, in der
20 R_9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkylgruppe,
 R_{10} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 R_{11} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
einer der Reste R_9 , R_{10} oder R_{11} auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder
25 R_{10} und R_{11} zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe oder
 R_9 und R_{11} zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,
 R_b eine Cyano-, Carboxy-, Trifluormethylcarbonylamino-, Trifluormethylcarbonylaminomethyl-, Trifluormethylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylaminomethyl-, Alkylsulfonylamino-, Alkylsulfonylaminomethyl-, Arylsulfonylamino-, Arylsulfonylaminomethyl-, Arylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, sulfo-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl-, Aralkylaminosulfonyl-, Arylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylaminosulfonyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonyl-, Arylcarbonylaminosulfonyl-, Sulfomethyl-, Aminosulfonylmethyl-, Alkylaminosulfonylmethyl-, Aralkylaminosulfonylmethyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Arylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Phosphino-, O-Alkyl-phosphino-, O-Aralkyl-phosphino-, O-Aryl-phosphino-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O-Aralkylphosphono-, O-Aryl-phosphono-, O,O-Dialkylphosphono-, Phosphono-methyl-, O-Alkyl-phosphono-methyl-, O-Aralkyl-phosphono-methyl-, O-Aryl-phosphono-methyl-, O,O-Dialkylphosphono-methyl-, Phosphato-, O-Alkyl-phosphato-, O-Aralkyl-phosphato-, O-Aryl-phosphato- oder O,O-Dialkoxy-phosphorylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenylalkyl- oder Triphenylmethylgruppe substituierte 1H-Tetrazolyl-, 1H-Tetrazolylalkyl-, 1H-Tetrazolylaminocarbonyl- oder Triazolylgruppe, eine alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluoralkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxycarbonylgruppe, eine Pivaloyloxymethoxycarbonyl-, Phthalidylmethoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyloxyethoxycarbonyl-, Methoxymethoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-methoxycarbonyl- oder (1,3-Dioxa-2-oxo-4-methyl-cyclopenten-5-yl)-methoxycarbonylgruppe,
30 40 45 50 55 60 65
 R_c ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl-, Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe,
 R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, eine Biphenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,
 R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn
 R_g eine Phthalimino-, Homophthalimino-, 2-Carboxyphenylcarbonylamino- oder 2-Carboxyphenylmethylaminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino gruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthalimino gruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
eine Bicycloalkan-2,3-dicarbonsäureimino- oder Bicycloalken-2,3-dicarbonsäureimino gruppe, in denen der Bicycloalkan- und Bicycloalken teil jeweils 9 oder 10 Kohlenstoffatome enthalten, durch 1, 2 oder 3 Methylgruppen substituiert und eine Endomethylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,
eine Glutarsäureimino gruppe, in der die n-Propylengruppe perfluoriert, durch ein oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,
eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgrupe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen

Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder
 5
 einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 10
 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Tetramethylen-, Pentamethylen- oder Hexamethylengruppe substituierte Imidazolidindiongruppe,
 eine Pyridazin-3-on- oder Dihydro-pyridazin-3-on-gruppe, die in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe und im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch 1 oder 2 Alkylgruppen substituiert sein kann, oder
 15
 eine $R_{11}-NR_{10}-CO-NR_9$ -Gruppe, in der R_9 , R_{10} und R_{11} wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellt, auch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen bedeuten,
 deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze mit anorganischen oder
 20
 organischen Säuren oder Basen,
 25
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
 die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkylteile jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie
 unter "eine Arylgruppe" eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder
 30
 eine Naphthylgruppe und
 unter "eine Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu verstehen ist.
 35
 unter einer "Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu verstehen ist.
 40
 unter einer "Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu verstehen ist.
 45
 2. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R_a bis R_f , A, B und n mit der Maßgabe wie im Anspruch 1 vorstehend erwähnt definiert sind, daß
 D₄ bis D₇ mit den zusätzlichen Maßgaben (a) bis (j) Methingruppen darstellen oder
 50
 D₇ ein Stickstoffatom und die Reste D₄, D₅ und D₆ mit den zusätzlichen Maßgaben (a) bis (g) und (k) bis (m) oder (a) bis (g) und (n) bis (p) Methingruppen darstellen oder
 einer der Reste D₄, D₅ oder D₆ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste der Reste D₄ bis D₆ sowie D₇ Methingruppen darstellen oder
 zwei der Reste D₄ bis D₇ Stickstoffatome und die verbleibenden Reste der Reste D₄ bis D₇ Methingruppen darstellen,
 55
 mit den zusätzlichen Maßgaben, daß entweder
 (a) n die Zahl 1 darstellt oder
 (b) E mit Ausnahme der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung die für E vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 60
 (c) A mit Ausnahme der Methylengruppe die für A eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 (d) B mit Ausnahme des Sauerstoffatoms die für B vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 (e) R_b mit Ausnahme der Carboxylgruppe die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 (f) R_c mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_c vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 (g) R_d mit Ausnahme der Phenylgruppe die für R_d vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 65
 (h) R_i mit Ausnahme der n-Butylgruppe die für R_i vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder
 (i) R₄ mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 7 die für R₄ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder

DE 41 42 366 A1

(j) R_5 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder, daß,

(k) R_1 mit Ausnahme der Ethylgruppe die für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder

(l) R_4 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 7 die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder

(m) R_5 mit Ausnahme der Methylgruppe in Position 5 die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder

(n) R_1 mit Ausnahme der n-Propylgruppe für R_1 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder

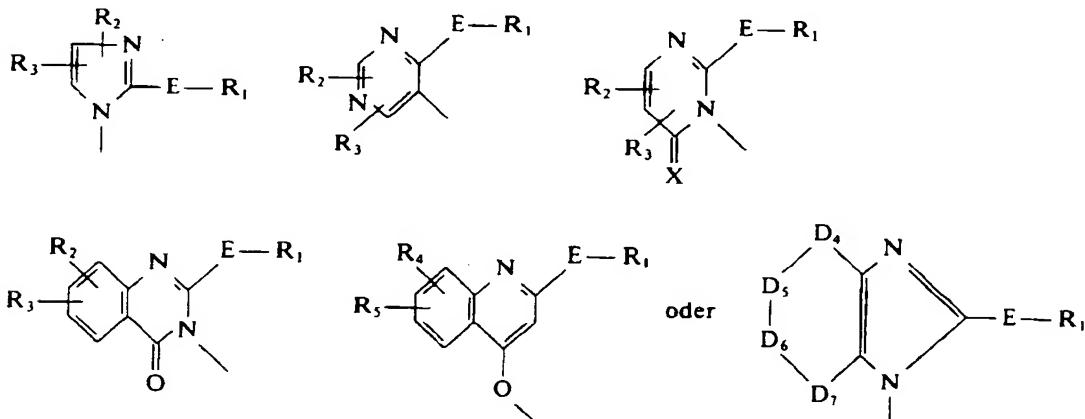
(o) R_4 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_4 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder

(p) R_5 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R_5 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und die übrigen Reste die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzen,
wobei zusätzlich eine bei den vorstehend erwähnten Definitionen der Reste D_4 bis D_7 erwähnte Methingruppe durch den Rest R_4 und eine weitere bei den vorstehend erwähnten Definitionen der Reste D_4 bis D_7 erwähnte Methingruppe durch den Rest R_5 substituiert sein kann, bedeuten,
deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

3. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit Ausnahme von

(i) 2-n-Butyl-1-[4-[α -carboxy]benzyloxy]benzylbenzimidazol,
 (ii) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[α -carboxy]benzyloxy]benzyl-imidazo[4,5-b]pyridin und
 (iii) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[α -carboxy]benzyloxy]-benzyl-imidazo[4,5-b]pyridin, in denen

n die Zahl 0 oder 1,
 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe,
 B ein Sauerstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe oder durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,
 R_a eine Gruppe der Formel



in denen

null, einer oder zwei der Reste D_4 , D_5 , D_6 oder D_7 ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D_4 , D_5 , D_6 oder D_7 jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R_4 und eine weitere Methingruppe durch den Rest R_5 substituiert sein kann,
 E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe,
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
 R_1 eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten gesättigten und ungesättigten Alkylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy- oder Aminogruppe substituiert sein können, oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
 R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyano- oder Nitrogruppe,
 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Perfluoralkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch Fluoratome substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine R_6COO^- , R_7S^- , R_7SO^- , $R_7SO_2^-$, R_7CO^- , R_7NHCOO^- , R_7NHCO^- , $R_7NHCONR_7^-$, $R_8CONR_7^-$ oder $R_8SO_2NR_7^-$ -Gruppe substituiert ist, wobei R_6 eine Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenylethylgruppe,
 R_7 ein Wasserstoffatom und die für R_6 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₈ die für R₇ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, darstellen,
 R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und
 R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Perfluoralkylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylteile jeweils durch eine Heteroaryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-gruppe mono- oder disubstituiert sein können,
 eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
 eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzolsulfonyloxy- oder Phenylalkansulfonyloxygruppe,
 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Phthalimino- oder Homophthaliminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,
 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,
 einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylarnino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der
 R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkylgruppe,
 R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
 R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe oder
 R₉ und R₁₁ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,
 R_b eine Cyano-, Carboxy-, Arylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, Sulfo-, Alkylcarbonylaminosulfonyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonyl-, Arylcarbonylaminosulfonyl-, Alkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Aralkylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Arylcarbonylaminosulfonylmethyl-, Phosphino-, O-Alkyl-phosphino-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-O,O-Dialkylphosphono-, Phosphono-methyl-, O-Alkyl-phosphonomethyl-, O,O-Dioalkylphosphono-methyl-, Phosphato- oder O-Alkyl-phosphatogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylalkyl- oder Triphenylmethylgruppe substituierte 1H-Tetrazolyl- oder 1H-Tetrazolylalkylgruppe, eine Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluoralkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkoxycarbonylgruppe,
 R_c ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Benzyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe und
 R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder

DE 41 42 366 A1

Mehoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, eine Biphenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,

R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn

R₅ eine Phthalimino- oder Homophthaliminogruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthaliminogruppe durch eine Methylen-, Alkyl-methylen- oder Dialkyl-methylengruppe ersetzt sowie eine Methylengruppe in einer Homophthaliminogruppe durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, und zusätzlich die vorstehend erwähnten Phenylkerne durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert, wobei Substituenten gleich oder verschieden sein können, und gleichzeitig ganz oder teilweise hydriert sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

einen über ein Kohlenstoffatom oder über eine Iminogruppe gebundenen 5gliedrigen heteroaromatischen Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, wobei sowohl an die 5gliedrigen als auch an die 6gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe oder über eine Iminogruppe und ein benachbartes Kohlenstoffatom eine n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,3-Butadienylgruppe angefügt ist und in einem so gebildeten anellierten

Pyridinring eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und eine Vinylengruppe in 3-, 4-Stellung zu dem Stickstoffatom des gebildeten Pyridinringes durch ein Schwefelatom oder in einem so gebildeten anellierten Phenylring eine oder zwei Methingruppen durch N-Atome ersetzt sein können, wobei zusätzlich die vorstehend erwähnten ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Trifluormethyl-, Alkanoyl-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe monosubstituiert oder durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppen disubstituiert sein können und eine gegebenenfalls in einem Imidazolring vorhandene NH-Gruppe durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder

eine R₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der R₉ bis R₁₁, wie vorstehend erwähnt definiert sind, auch Chlor- oder Bromatome, Methyl- oder Methoxygruppen bedeuten, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkylteile jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten können, sowie

unter "eine Arylgruppe" eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine Naphthylgruppe und

unter "eine Heteroarylgruppe" ein 5gliedriger heteroaromatischer Ring, der eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine Iminogruppe und 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, und ein 6gliedriger heteroaromatischer Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, wobei die vorstehend erwähnten Ringe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Phenyl- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituiert sein können, zu verstehen ist.

4. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit Ausnahme von

- (i) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (ii) 2-n-Propyl-7-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin und
- (iii) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]-benzyl]imidazo[4,5-b]pyridin, in denen

n die Zahl 0.

A eine Methylen-, Ethylen- oder Ethyldengruppe,

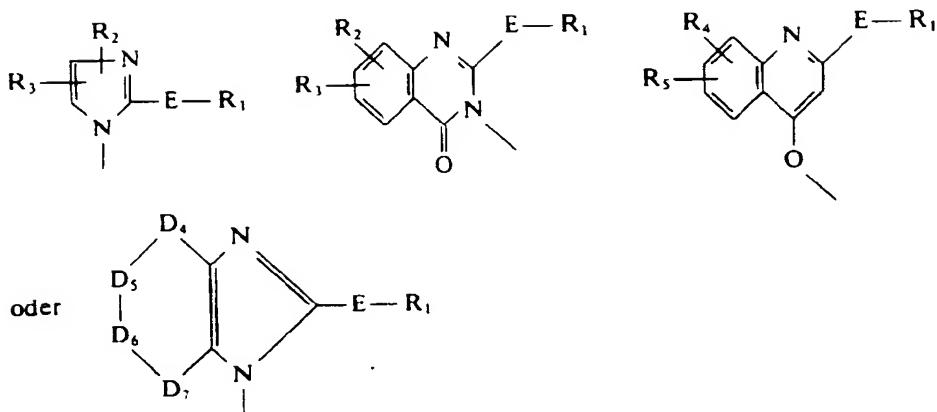
B ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Imino-, Methylimino- oder Acetyl iminogruppe,

R_a eine Gruppe der Formel

55

60

65



in denen null, einer oder zwei der Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste D₄, D₅, D₆ oder D₇ jeweils Methingruppen, wobei zusätzlich eine Methingruppe durch den Rest R₄ und eine weitere Methingruppe durch den Rest R₅ substituiert sein kann,

E eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung.

R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

R₃ eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

eine Amino- oder Nitrogruppe.

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Benzolsulfonylgruppe darstellt, wobei der vorstehend erwähnte Phenylkern durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino-gruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine Phthalimino-, Homophthalimino- oder Isoindolin-1-on-yl-gruppe,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe oder

eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexylgruppe,

R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

R₉ und R₁₁ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

R_b eine Carboxy-, 1H-Tetrazolyl- oder O-Alkyl-phosphono- oder Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Phenylgruppe,

R_d eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Phenyl-, Biphenyl-, Methoxyphenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl- oder Naphthylgruppe,

R_e und R_f Wasserstoffatome und, wenn

R₅ eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 5-, 6- oder 7gliedrige Alkylenimino-

gruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe, in der R₉ bis R₁₁ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

auch Methoxygruppen, Chlor- oder Bromatome bedeuten, deren Isomerengemische, deren Tautomere, deren Enantiomere und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-benzimidazol,
- (b) 2-n-Butyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-6-dimethylaminocarbonylamino-benzimidazol,
- (c) 2-n-Propyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-1-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (d) 2-Methyl-4-[4'-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyloxy]chinolin,
- (e) 2-n-Butyl-8-methyl-3-[4-[(α -carboxy)benzyloxy]benzyl]-chinazolion-4-on-semihydrat,
- (f) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[4-[α -(1-tetrazol-5-yl)benzyloxybenzyl]benzimidazol,
- (g) 2-n-Butyl-6-(N-propionyl-methylamino)-1-[4-[(1-carboxy-3-methyl)butyloxy]benzyl]benzimidazol,
- (h) 2-n-Butyl-5-methyl-6-(3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon-1-yl)-3-[4-[α -(1H-tetrazol-

DE 41 42 366 A1

5-yl)benzyloxy]benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und

(i) 2-n-Butyl-1-[α -[(α -ethyl-phosphono)benzylamino]-benzyl]benzimidazol,

deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit Angiotensin-antagonistischer Wirkung.

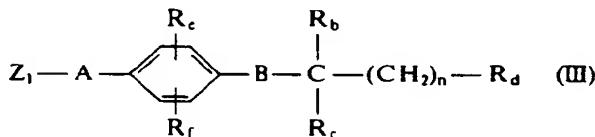
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Phenylalkylderivate gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

15 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

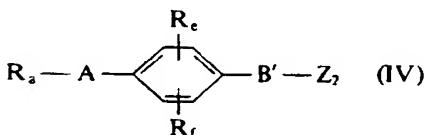


25 in der

30 A, B, n und R_c bis R_f wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls eine so erhaltene Verbindung hydrolysiert wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

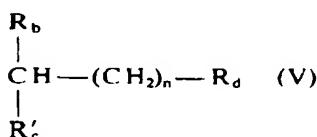


35 in der

40 R_a , R_e , R_f und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

45 B' eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

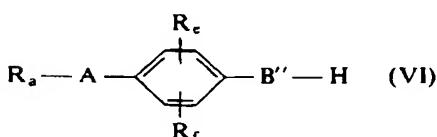
Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



55 R_b , R_d und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

55 R'_c eine Alkoxy carbonylgruppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls eine so erhaltene Verbindung hydrolysiert oder hydrolysiert und decarboxyliert wird oder

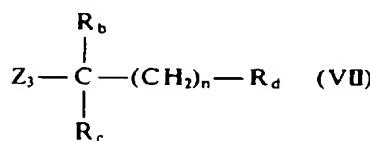
c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine Sauerstoff- oder Schwellatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



65 in der

DE 41 42 366 A1

R_a, R_e, R_f und A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 B' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte
 Iminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

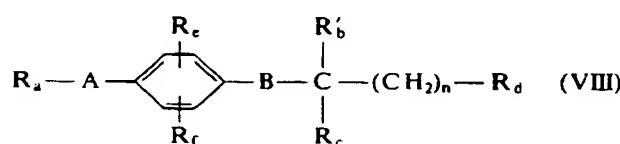


10

in der

R_b bis R_d und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt und erforderlichenfalls eine so erhaltene
 Verbindung hydrolysiert wird oder
 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe darstellt,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel

15

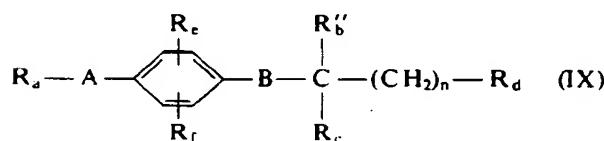


25

in der

R_a, R_e bis R_f, A, B und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R_b' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare
 Gruppe darstellt, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder
 e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe
 darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

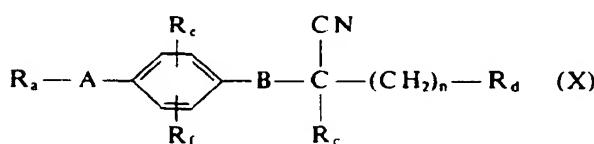


40

in der

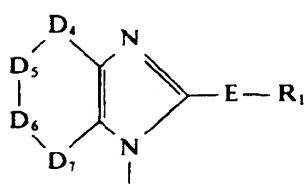
R_a, R_c bis R_f, A, B und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R_b'' eine in 1- oder 2-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, abge-
 spalten wird oder
 f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe
 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

45



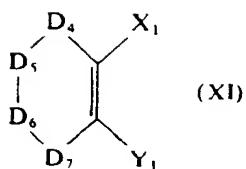
55

in der R_a, R_c bis R_f, A, B und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure
 oder deren Salzen umgesetzt wird oder
 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Gruppe der Formel

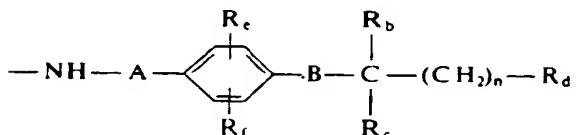


65

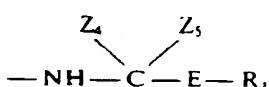
darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der D₁ bis D₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste X₁ und Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



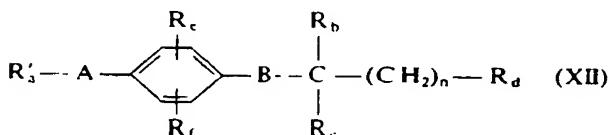
und der andere der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei

R₁, A, B, E, n und R_b bis R_f wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

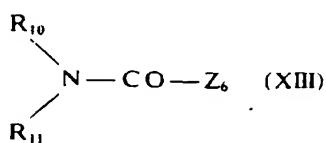
Z₄ und Z₅, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z₄ und Z₅, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxy- oder Alkylenedithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert wird oder h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_s eine R₁₁-NR₁₀-CO-NR₉-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b bis R_f, A, B und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

R_{a'} einen der für R_a in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Reste darstellt, in dem R_s eine Aminogruppe, eine Alkylaminogruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, mit einer Verbindung der Formel



55

in der

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

60

R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einer der Reste R₁₀ oder R₁₁ auch eine Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe oder

R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine geradkettige Alkylenimino-gruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe und Z₆ eine nukleophile Austrittsgruppe oder auch, wenn einer der Reste R₁₀ oder R₁₁ ein Wasserstoffatom darstellt,

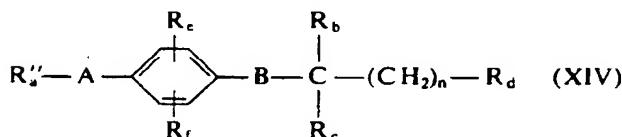
Z₆ zusammen mit R₁₀ oder R₁₁ eine Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen, umgesetzt wird oder

65

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_s eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-,

DE 41 42 366 A1

Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Acylaminogruppe, in welcher der Acylrest eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl-, Benzolsulfonyl-, Phenylalkansulfonyl-, Naphthalinsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Phenylalkanoyl- oder Cycloalkylalkanoylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellt, eine Verbindung der Formel



5

10

15

in der

R_b bis R_f , A , B und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R'_a einen der für R_a in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Reste darstellt,
in dem R_5 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Bicyclohexyl- oder Biphenylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel

20



25

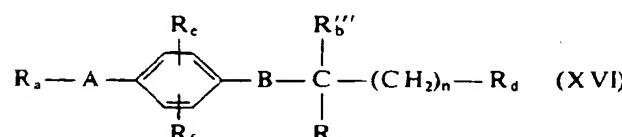
in der

U eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und
 R_{12} eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Phenylalkyl-, Naphthyl- oder Cycloalkylgruppe oder auch, wenn U eine Carbonylgruppe darstellt, ein Wasserstoffatom bedeuten, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

30

j) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Phosphono- oder O-Alkyl-phosphonogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

35



40

in der

A , B , R_a , R_c bis R_f und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R'_b'' eine O-Alkyl- oder O,O-Dialkyl-phosphonogruppe darstellt, in welcher der Alkylteil jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, hydrolysiert wird und

45

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 oder R_5 eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 oder R_5 eine Aminogruppe darstellt, übergeführt wird oder

50

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Iminogruppe darstellt, mittels Alkanoylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe darstellt, oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Iminogruppe darstellt, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der B eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe darstellt, oder erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

55

gewünschtenfalls anschließend ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Isomerentrennung in ihre Isomeren der Enantiomeren aufgetrennt wird oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

60

65

- Leerseite -